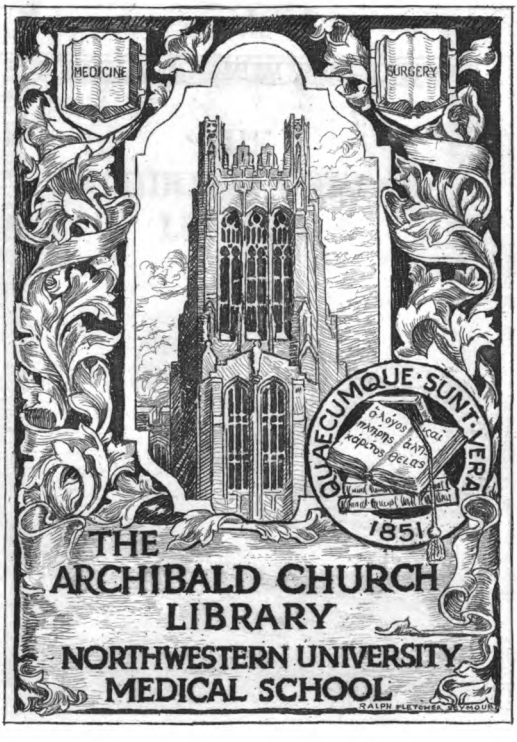

MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

MEDICAL SCHOOL LIBRARY

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

UND

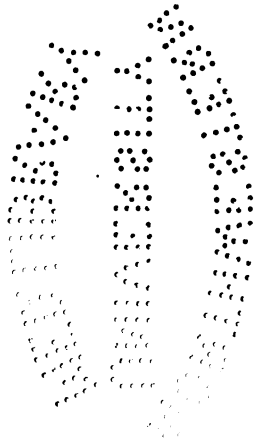
Dr. W. STRAUB
PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

103. Band

(Mit 15 Abbildungen und 58 Kurven)

13229

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1924



Inhalt des 103. Bandes.

Seite

Abe, Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung. (Mit 2 Kurven) 73

Alpern, Die Gefäßreaktion bei vollständigem und beim Vitaminhunger. (Mit 3 Kurven) 223

Amsler, Schmerz und Pupille. 138

Behrens, Untersuchungen über den Mechanismus der Kochsalzvergiftung. I. Mitteilung: Die Bedeutung örtlicher osmotischer Vorgänge. (Mit 4 Abbildungen) 39

Brdiczka, Die Erregung des überlebenden Kaninchenuterus durch Schwangeren- und Kreißendenserum. (Mit 2 Kurven) 188

Cloetta und **Thomann,** Chemisch-physikalische Untersuchungen zur Theorie der Narkose. (Mit 2 Kurven und 1 Schema) 260

Frhr. v. Falkenhausen, Über die Wirkung der Kastration auf die Funktion des Knochenmarks 127

Frhr. v. Falkenhausen, Über den Aminosäurengehalt des Blutes und seine Bedeutung für die Beurteilung der Leberfunktion 322

Fujimaki, Über die Wirkung intravenöser Kochsalz- und Zuckerinfusionen auf die Alkalireserve des Blutes. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Alkalireserve im Fieber 178

Ganter, Studien am menschlichen Darm. II. Mitteilung: Die Wirkung von Pharmacis auf den menschlichen Dünndarm. (Mit 8 Kurven) 84

Hess, Toxikologische Untersuchungen im Dienste der Avitaminoseforschung 366

Ishiwara, Studien über das Fugutoxin 209

Ishiwara, Die pharmakologische Wirkung über die Gifte der Kobra- und Habuschlange, nebst pathologisch-anatomischem Befund 219

Kionka-Hirsch, Untersuchungen über Alkohol. I. Mitteilung: Die Bestimmung des Äthylalkohols im Blute. (Mit 1 Abbildung) 282

Kühl, Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinausscheidung. (Mit 4 Kurven) 247

Kühn, Untersuchungen über den Alkohol. II. Mitteilung: Über den Alkoholgehalt des menschlichen Blutes im nüchternen Zustand, nach Kohlehydratzufuhr und nach Genuß geringer Alkoholmengen. (Mit 3 Kurven) 295

Külz und **Leonhardi,** Über die pharmakologischen Wirkungen des tetrarhodanato-diaminchromisauren Natriums (Reineckesaures Natrium). . 163

Kürten, Über den Globulin- und Albuminkoeffizienten des Serums, besonders während der Schwangerschaft 237

Leites, Zur Frage der hämoklasischen Krise 109

Leo, Über die Wirkungen des p-Dioxykamphans (Bredt) 135

13829

Seite

Nogaki, Über den Einfluß der Ausschaltung der Hypophyse und der Nebennieren auf die Erregbarkeit der Froschgefäße. (Mit 9 Kurven im Text) 147

Petroff, Über den Einfluß einiger kolloidaler Farbstoffe auf die Kurarevergiftung 196

Reinwein und **Thielmann,** Über den Harn bei perniziöser Anämie 115

Rosenthal, Licht und **Freund,** Insulin und Wärmeregulation. (Mit 3 Kurven) 17

Schaltenbrand, Über die Bewegungsstörungen bei akuter Bulbocapninvergiftung. (Mit 7 Abbildungen) 1

Senner, Prüfung der »Hexeton«wirkung auf den Kreislauf mittels der »Stauplethysmographie« einer quantitativen Pulsmessung. (Mit 2 Kurven) 239

Shimidzu, Quantitative Messungen der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich und nach Vergiftungen. (Mit 9 Kurven) 52

Steinmetzer, Die Opiumwirkung auf den Magen-Darmkanal des Huhnes. (Mit 11 Abbildungen) 379

Umber und **Heine,** Experimentelle Studien zur Cholangiefrage. (Mit 3 Mikrophotographien) 329

Wasicky und **Becker,** Weitere Beiträge zur biologischen Wertbestimmung von Filix Mas 313

I.

Aus dem Physiologischen Universitätsinstitut und der Universitäts-Nervenklinik Hamburg-Eppendorf.

Über die Bewegungsstörungen bei akuter Bulbocapninvergiftung.

Von

Georg Schaltenbrand.

(Mit 7 Abbildungen.)

(Eingegangen am 14. III. 1924.)

A. Einleitung.

1904 berichtete Peters (1) über die interessanten Wirkungen des Corydalis-Alkaloides Bulbocapnin. Er beobachtete bei Warmblütern das folgende Vergiftungsbild:

1. An Katalepsie erinnernde Aufhebung der willkürlichen wie reflektorischen Bewegung bei erhaltenem Tonus und Statik der Muskulatur und bei bestehender Perzeption sensibler Reize.
2. Gesteigerte Tränen- und Speichelsekretion.
3. Bei Katzen Schädigung des muskulo-motorischen Apparates des Herzens, die bei Hunden nicht so deutlich hervortritt.
4. Verlangsamung der Atmung.

Offenbar besteht eine Störung ganz elementarer motorischer Funktionen. Peters vermutete, »daß die zwischen den motorischen und sensiblen Bahnen vermittelnden Apparate betroffen seien«. Inzwischen haben Magnus und seine Schule bedeutende Erfahrungen über die primitiven motorischen Funktionen bei niederen und höheren Säugetieren gesammelt. Inzwischen haben aber auch klinische Beobachtungen am Menschen unseren Blick für die Bewegungsstörungen geschärft, die bei Ausfällen extrapyramidaler motorischer Systeme entstehen. So werden wir mit den inzwischen gemachten Erfahrungen vielleicht mehr und andere Dinge sehen als Peters, so daß eine Nachprüfung seiner Befunde heute gerechtfertigt erscheint.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die vorläufigen orientierenden Versuche, in denen wir uns auf die klinische Beobachtung der nervösen Erscheinungen im Vergiftungsbild verschiedener Tierarten beschränkt haben. Es wurden Tauben, Hunde, Affen und Menschen untersucht. Wir beobachteten bei den Tieren das spontane Verhalten, das Verhalten auf sensorische und sensible Reize, ihre Haltung, den Muskeltonus und die Reflexe. Bei den Hunden und den Tauben prüften wir die Reflexe der Lage und der Bewegung. Wir richteten uns dabei nach den Angaben von Magnus (2), für die Vögel insbesondere nach den Angaben von Gröbbels (3). Die Analyse der Erscheinungen und das Studium der Nebenwirkungen des Bulbocapnins auf die übrigen Funktionen des Körpers wird der Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Bei allen Untersuchungen verwandten wir Bulbocapnin. hydrochloricum in wässeriger Lösung. Das kostbare Alkaloid wurde uns in dankenswerter Weise von Prof. Dr. Gadamer in Marburg zur Verfügung gestellt.

B. Experimenteller Teil.

1. Tauben.

Das Vergiftungsbild bei Tauben beobachteten wir gemeinsam mit Herrn Gröbbels, der auf Grund seiner bisherigen Arbeiten große Erfahrung in der Untersuchung von Vögeln hat. Es wurden 10 Tiere mit Bulbocapnin gespritzt. Die Tauben wurden mit und ohne Kopfkappe untersucht. Die Erscheinungen seien an Hand eines Versuchsprotokolles geschildert.

25. I. 1924. Weißgraue Taube von 250 g Gewicht.

2^h 30′. Normale tonische und Bewegungsreaktionen.

2^h 50′. 0,015 Bulbocapnin. hydrochlor. in die Falte vor dem Scapulohumeral-Gelenk.

3^h 00′. Klettert lebhaft im Käfig hin und her.

3^h 20′. Apathisch. Schlägt mit den Flügeln, wenn man ihr nahe kommt.

4^h 07′. Hockt mit eingeknickten Beinen und offenen Augen auf dem Boden, ohne sich zu rühren (Abb. 1). Aufgescheucht fliegt sie nicht spontan auf. Sie läßt sich ruhig anfassen, spreizt dabei nur ein wenig die Flügel. Fährt man mit dem Finger gegen die Augen, so schließt sie die Lider, ohne sich sonst zu rühren. Hält man sie mit an den Leib gelegten Flügeln in die Luft, so werden die Beine nach vorn und seitwärts gespreizt. Beim Versuch, die Beine zu beugen, fühlt man einen federnden Widerstand. Versucht man die Flügel passiv vom Körper abzuheben, so fühlt man einen federnden Widerstand. Die Flügelreflexe sind hochgradig gesteigert und springen auf die andere Seite über. Bereits

bei leisestem Beklopfen eines Flügels fahren beide Flügel hoch und in Streckstellung. Die Prüfung der Reflexe der Lage und der Bewegung ergibt:

Hält man das Tier an den Füßen in Normallage und kippt es um die Längsachse nach rechts oder links um 45° und läßt es dann so stehen, so spreizen und strecken sich die Flügel symmetrisch dorsalwärts und ver-

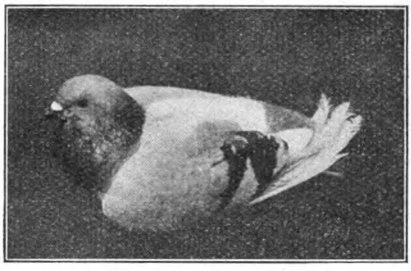


Abb. 1. Bulbocapnintaube, hockt mit offenen Augen auf dem Boden.

Abb. 2. Normaler tonischer Flügelreflex einer Taube nach Kippung um die Längsachse nach rechts. Vorderansicht.

harren in diesem Zustand (Abb. 3 und 5). Sie schließen einen ziemlich spitzen Winkel ein. Passives Spreizen und Ausstrecken eines Flügels nach oben bewirkt keine Reaktion des anderen Flügels. Die tonischen Reflexe auf den Kopf und den Schwanz, sowie alle Reflexe auf Bewegungen sind auszulösen.

4^h 30′. In die Luft geworfen, fliegt das Tier normal und setzt sich auf ein Fensterkreuz.

6^h 00′. Sitzt noch auf dem Fensterkreuz. Der Zustand ist noch unverändert wie um 4^h 07′.

Abb. 3. Tonischer Flügelreflex unter Bulbocapnin pathologisch gesteigert. Vorderansicht.

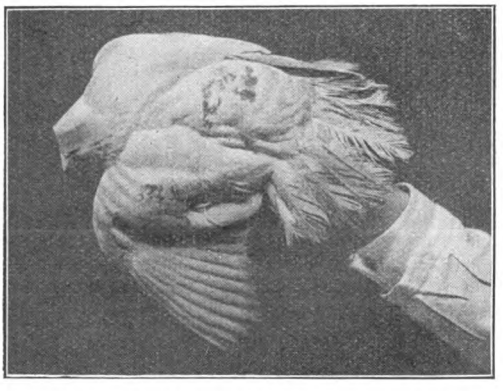


Abb. 4. Normaler tonischer Flügelreflex. Seitenansicht.

8^h 00′. Das Tier ist immer noch apathisch, weicht aber beim Annähern der Hand bereits etwas nach der Seite aus. Beim Kippen des Tieres nach der Seite um 45° tritt zuerst wieder die oben beschriebene

dorsale symmetrische Streckstellung beider Flügel ein, dann sinken die Flügel im Verlauf etwa einer Minute in die Stellung des normalen tonischen Reflexes: Der obere Flügel ist vom Körper etwas abgehoben, der untere ist vom Körper abgehoben und gesenkt. Sonst wie oben.

26. I. 1924. 8^h 00′ a. m. Das Tier ist wieder lebhaft. Keine Veränderungen der Reflexe sowie der Lage- und Bewegungsreaktionen.

Die anderen Versuche verliefen sehr ähnlich.

Abb. 5. Tonischer Flügelreflex unter Bulbocapnin pathologisch gesteigert. Seitenansicht.

Etwa 1 Stunde nach der Einspritzung von 0,015—0,05 Bulbocapnin. hydrochlor. unter die Haut verfallen die Tauben in einen Zustand von Apathie, in dem sie keine spontanen Bewegungen mehr ausführen. Sie sitzen mit offenen Augen auf dem Boden, fährt man mit den Fingern gegen die Augen, so weichen die Tiere nicht aus, wie dies ein normales Tier tut. Bei passiven Bewegungen der Beine und der Flügel fühlt man einen deutlichen, federnden Widerstand. Die Flügelreflexe sind hochgradig gesteigert und springen auf den anderen Flügel über. Beim Kippen der Tiere um die Längsachse nach der Seite bleiben die Flügel im Anschluß an die Kippreaktion symmetrisch dorsalwärts gestreckt und gespreizt stehen, wobei sie oft

einen spitzen Winkel einschließen, sich oft aber auch berühren. Man hat den Eindruck, daß der tonische Lagereflex auf die Flügel, welcher sonst im Anschluß an die Kippreaktion auftritt (leichte Abhebung des oberen, Abhebung und Senkung des unteren Flügels Abb. 2 und 4) abnorm gesteigert ist. Die tonischen Reflexe auf den Kopf und den Schwanz, sowie die Bewegungsreaktionen (Kippbewegungen, Progressivbewegungen und Drehbewegungen) sind unverändert. Das Flugvermögen ist nicht gestört.

Der Zustand dauert einige Stunden.

2. Hunde.

Während sich bei den Tauben immer dasselbe Bild bot, reagierten von den neun untersuchten Hunden nicht zwei völlig gleich auf das Alkaloid. Immerhin stimmten die Vergiftungsbilder in den wesentlichen Zügen überein, so daß wir uns mit der Wiedergabe eines Versuchsprotokolles begnügen können:

9. II. 1924. Gesunde, braune Hündin von 6050 g Gewicht. Lebhaftes Tier.

5^h 00′. Pupillen mittelweit. Sehnenreflexe, Stellreflexe, Bogengangsreflexe regelrecht.

6^h 13′. 0,3 Bulbocapnin. hydrochlor. subkutan.

6^h 18′. Macht einen etwas schläfrigen Eindruck.

6^h 20′. Lebhafter Schütteltremor des Kopfes und der Vorderbeine in dorso-ventraler Richtung. Dabei steht das Tier mit offenen Augen und blickt um sich. Die Beine sind gespreizt und etwas gekrümmt. Der Rücken ist krumm, der Kopf gesenkt, der Schwanz eingeklemmt (Abb. 6).

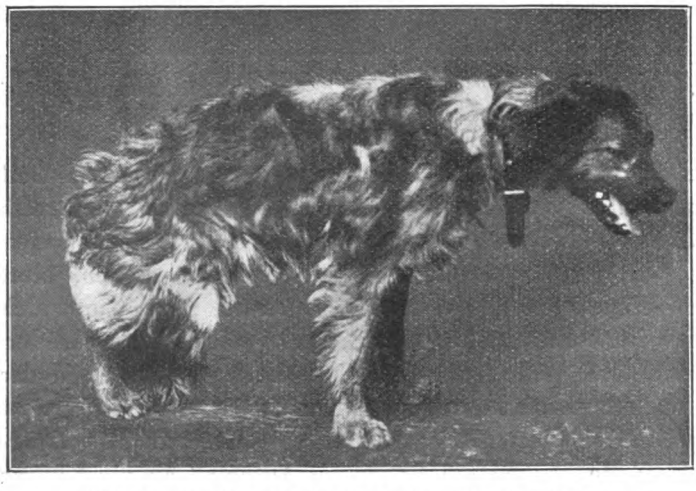


Abb. 6. Hund unter Bulbocapnin. Flexionshaltung.

Die Pupillen sind erweitert, reagieren aber auf Licht. Kornealreflexe +. Sehnenreflexe nicht gesteigert. Beim Versuch die Extremitäten zu bewegen fühlt man einen starken, gleichmäßigen Widerstand.

6^h 25′. Der Tremor besteht auch dann, wenn die wackelnden Teile auf dem Boden aufliegen; er nimmt zu, wenn man sich dem Tiere nähert und nimmt ab, wenn man es zu einer Bewegung nötigt.

6^h 30′. Der Tremor des Kopfes ist jetzt horizontal.

6^h 40′. Das Zittern hat aufgehört. Das Tier leckt sich häufig das Maul, bewegt sich im übrigen nicht spontan. Reagiert nicht mehr auf Schmerzreize. Der Rigor der Beine und der Nackenmuskulatur ist ganz außerordentlich. Hebt man eine Vorderpfote hoch, so wird sie längere Zeit angezogen gehalten. Die Beine lassen sich bis zu einem gewissen Grade auf den Boden versetzen, ohne daß das Tier sie zurücknimmt, versucht man aber, die Stellung im ganzen zu verändern, z. B. den Hund auf die Hinterbeine zu setzen oder den Kopf zu heben, so gelangt er langsam wieder in die eigenartige Haltung: Beine etwas gebeugt und gespreizt, Rücken krumm, Kopf gesenkt. Nimmt man das Tier an den Vorderbeinen, um es gehen zu lassen, so gleiten die Hinterbeine in gespreizter Stellung über den Boden. Es erfolgen keine Gehbewegungen. Faßt man das Tier an den Hinterpfoten, und schiebt es vorwärts, so gleiten auch die Vorderpfoten in starrer Spreizstellung über den Boden, dabei treten hin und wieder Gehbewegungen auf. Man fühlt dann die Mitbewegungen in den Hinterbeinen. In Rückenlage nimmt der Strecktonus der Beine erheblich zu und der Beugetonus ab. Nacken, Kopf und Schwanz bleiben aber ventralwärts gebeugt. Tonische Halsreflexe auf die Extremitäten lassen sich nicht nachweisen. Legt man das Tier auf die Seite und läßt es dann los, so stellt es die Mundspalte in die Horizontale und richtet den Schultergürtel etwas auf, bleibt aber dann so liegen, ohne völlig aufzustehen. Auch wenn man es auf der Unterlage schüttelt, steht es nicht auf. Mit verbundenen Augen frei in die Luft gehalten, sucht es in allen Lagen den Kopf in Normalstellung zu bringen.

7^h 00′. Fängt wieder an zu schütteln.

7^h 15′. Schüttelt nicht mehr. Haltung unverändert. Pupillen erweitert. Drehreaktionen (Kopfwendung, Kopfnystagmus, Augenwendung, Augennystagmus und Nachreaktionen) sind deutlich auszulösen. Liftreaktionen und Sprungbereitschaft: +.

7^h 30′. Das Tier macht jetzt wieder einige Laufbewegungen, wenn man es vorwärts zerrt. Keine Reaktion auf Kneifen.

8^h 00′. Immer noch apathisch. Haltung unverändert.

26. I. 1924. 9^h 00′. Ist wieder völlig munter.

Alle Tiere erhielten 0,015—0,033 Bulbocapnin pro Kilo subkutan. Bereits nach wenigen Minuten entwickelten sich deutliche Erscheinungen, die meist 1—2 Stunden anhielten. Bei allen Hunden erweiterten sich die Pupillen. Bei zwei Hunden konnten wir sicheren Speichelfluß beobachten. Die Sehnenreflexe waren nicht verändert. Die Reaktionen auf Bewegung (Drehreaktionen und Reaktionen auf Progressivbewegungen) blieben deutlich nachweisbar. Im Vor-

dergrunde des Bildes stand immer die Motilitätsstörung, der wir unser Hauptinteresse zugewandt haben. Diese Störung ließ sich in einzelne von einander ziemlich unabhängige Komponenten zerlegen:

1. Das Fehlen der Spontanbewegungen und der Reaktion auf sensible und sensorische Reize.

2. Das Auftreten einer Haltungsanomalie.

3. Tonussteigerung der Muskulatur und Auftreten tonischer Labyrinthreflexe auf die Glieder.

4. Veränderter Ablauf der Stellreflexe.

5. Wackeltremor.

Zu 1. Die Spontanbewegungen und die Reaktionen auf sensible und sensorische Reize vermindern sich oder hören auf. Pfeifen, in die Hände klatschen und Darreichen von Speisen verursachen hin und wieder eine träge Wendung der Augen odes des Kopfes — ebenso Schmerzreize, wie z. B. Kneifen des Schwanzes.

Zu 2. Die Tiere behalten einzelne, auch unbequeme Stellungen bei, die man ihnen erteilt, aber fast nie, wenn sie gegen die Schwerkraft erhalten werden müssen.

Versucht man die Haltung der Tiere wesentlich zu ändern, z. B. den Kopf zu heben, den Rücken zu strecken, die Beine durchzustrecken oder ganz zu knicken, so stellt sich in einer trägen Bewegung die typische Stellung wieder her: Krummer Rücken, mehr oder weniger eingeknickte Beine, gesenkter Kopf und eingeklemmter Schwanz. Bei manchen Tieren berührt der Kopf mit der Schnauze den Boden (Abb. 7).

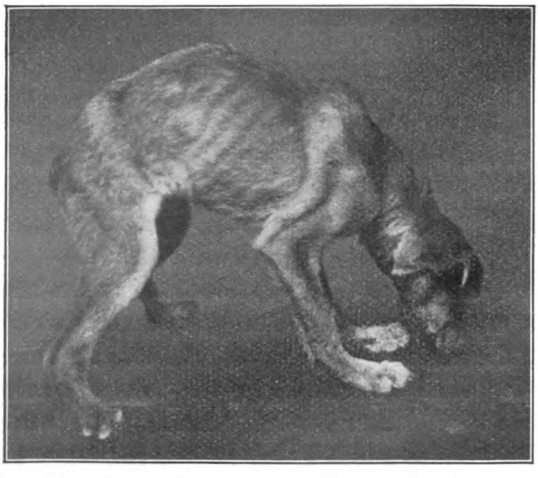


Abb. 7. Hund unter Bulbocapnin. Flexionshaltung.

Zu 3. Bei allen Versuchen, das Tier passiv zu bewegen, fühlt man eine Steifheit der Glieder, die zunimmt, je weiter man sie aus der bevorzugten Haltung entfernt. Dieser Tonus ist abhängig von der Lage des Kopfes im Raum, er hat den Charakter eines Beugetonus, wenn das Tier sich in Normalstellung befindet und ändert sich bei Rückenlage des Tieres im Sinne eines Strecktonus. Dabei bleiben Nacken und Schwanz auch in Rückenlage gekrümmt. Dieser Tonus scheint von der Stellung des Kopfes zum Körper unabhängig zu sein.

Zu 4. Legt man die Tiere auf die Seite, so stellt sich die Mundspalte in die Horizontalebene ein, anschließend dreht sich der Schultergürtel. Es hat aber dann den Anschein, als wenn der Stellreflex in seinem weiteren Ablauf versagte, denn die Tiere bleiben so, mit angehobenem Kopf in Seitenlage liegen; auch Schütteln des Tieres auf der Unterlage hat nur ein geringes Weiteraufrichten zur Folge. Mit verbundenen Augen in die Luft gehalten, suchen die meisten Hunde bei allen Körperlagen den Kopf in die Horizontalebene einzustellen, hin und wieder fehlte auch dieser Reflex.

Zu 5. Der Wackeltremor wurde bei drei von neun Hunden beobachtet. Er bestand auch dann, wenn die wackelnden Körperteile gut unterstützt auf dem Boden lagen. Er nahm oft zu, wenn man sich dem Tiere näherte und änderte sich, wenn man es zu intendierten Bewegungen nötigte bald im Sinne einer Zunahme, bald im Sinne einer Abnahme.

Eines der unter Bulbocapnin schüttelnden Tiere zeigte bei einer tödlichen Dosis Morphin nicht den geringsten Tremor.

Bei einem Hunde entwickelte sich zunächst ein Wackeltremor mit gleichzeitigen choreatiformen Zuckungen im Gesicht. Dann trat plötzlich ein typischer epileptischer Anfall mit allgemeinen Konvulsionen auf, die durch schnelle Laufbewegungen der Extremitäten abgelöst wurden. Unmittelbar nach dem Anfall waren die Sehnenreflexe erloschen und die Pupillen reagierten nicht mehr auf Licht.

Alle diese Bewegungsstörungen traten ziemlich unabhängig voneinander auf. Bald beherrschte die eine, bald die andere das Bild. Die konstantesten Erscheinungen waren die Bewegungsarmut, die Haltungsstörungen und das Auftreten der tonischen Labyrinthreflexe auf die Glieder.

3. Affen.

Das Vergiftungsbild bei den beiden untersuchten Affen hing in gesetzmäßiger Weise von der Dosis ab. Zur Erläuterung seien die Protokolle des einen Affen wiedergegeben:

Protokoll 1.

Das 3000 g schwere Tier hat im Januar 1923 eine Operation durchgemacht: Trepanation, Entfernung des Armzentrums in der rechten Zentralwindung. Hinterher einige Wochen lang Lähmung des linken Armes. Die Sehnenreflexe sind links noch etwas lebhafter als rechts.

16. XI. 1923. 5^h 12′. 0,04 Bulbocapnin hydrochlor. subkutan.

5^h 13′. Legt sich plötzlich auf die Seite und streckt alle Viere von sich. Kopf in Seitenlage.

5^h 15′. Pupillen erweitert, reagieren aber auf Licht.

5^h 23′. Aufgesetzt, sitzt er mit krummem Rücken und gesenktem Kopf. Arme sind angezogen und gebeugt. Bewegt sich nicht mehr spontan. Die Augen sind geschlossen. Berührt man ihn, so öffnet er die Augen, ohne seine Stellung zu verändern. Ein hochgehobenes Glied sinkt wieder herab. Auf die Seite gelegt, steht er nicht spontan auf, der Kopf bleibt in Seitenlage. Muskulatur schlaff. Sehnenreflexe unverändert. Keine tonischen Reflexe auf die Glieder.

5^h 33′. Unverändert.

6^h 06′. Bewegt sich schon wieder etwas spontan, fletscht die Zähne, wenn man ihn zu fassen sucht.

Protokoll 2.

22. XI. 1923. 5^h 19′. Bulbocapnin. hydrochlor. 0,09 subkutan.

5^h 20′. Legt sich hin und gähnt.

5^h 21′. Schließt die Augen.

5^h 23′. Erbrechen. Pupillen erweitert. Starker Speichelfluß. Schütteltremor des Kopfes.

5^h 25′. Auch die vorderen Extremitäten, vor allen Dingen der rechte Arm schütteln jetzt.

5^h 28′. Legt man das Tier auf die rechte oder linke Seite, so besteht das Schütteln des Kopfes und der rechten Seite fort, das der linken Seite ist nicht mehr zu bemerken.

5^h 32′. Die Haltung des Affen ist ebenso wie im 1. Protokoll beschrieben. Muskeln schlaff. Sehnenreflexe unverändert. Drehreaktionen auf die Augen lebhaft. Sprungbereitschaft +. Wird er frei in die Luft gehalten, so fehlt der Stellreflex auf den Kopf in allen Lagen.

5^h 36′. Lockt man ihn, so wendet er den Kopf.

5^h 45′. Das Wackeln läßt deutlich nach. Er bleibt in einer sehr unbequemen Stellung mit eingeknickten Pfoten hocken.

6^h 05′. Richtet sich aus der unbequemen Stellung auf.

Protokoll 3.

6. XI. 1923. 2^h 43′. Bulbocapnin. hydrochlor. 0,02.

2^h 52′. Das Vergiftungsbild hat sich bisher genau so entwickelt wie im vorigen Protokoll beschrieben.

3^h 00′. Schüttelt sehr heftig, vermag aber zu stehen und sich mit der rechten Hand festzuhalten. Hin und wieder richtet er sich ruckweise auf. Es besteht ein ständiges rhythmisches Pupillenspiel: die Pupillen

erweitern sich langsam unter gleichzeitiger Divergenz der Bulbi und verengern sich wieder unter gleichzeitiger Konvergenz der Bulbi.

3^h 18′. Pupillen maximal erweitert, reagieren aber auf Licht.

3^h 25′. Es setzt ein heftiges Schütteln ein, in dessen Verlauf er zusammenbricht. Dann unter starkem Schreien epileptischer Anfall mit klonischen Krämpfen des ganzen Körpers.

3^h 30′. Liegt wie leblos da. Zyanotische Schnauze, reagiert nicht auf Reize, Sehnenreflexe erloschen. Wiederum das lebhafte Pupillenspiel: Jetzt erfolgt gleichzeitig mit der Verengerung der Pupillen und der Konvergenz der Augen eine Senkung der Augenlider, abwechselnd mit Lidhebung, Divergenz der Augen und Erweiterung der Pupillen.

3^h 36′. Rhythmische Kieferbewegungen.

3^h 40′. Hin und wieder wird der Körper noch durch einen klonischen Krampf erschüttert.

5^h 00′. Sehnenreflexe +, Muskeln schlaff. Keine tonischen Labyrinth- oder Halsreflexe.

6^h 07′. Sitzt apathisch in zusammengekrümmter Haltung ohne zu zittern, reagiert nicht auf Anruf.

10^h 00′. Kaut wieder ein wenig, lehnt angebotene Nahrung ab.

Spritzt man den Affen eine Dosis von 0,01 Bulbocapnin. hydrochlor. pro Kilo ein, so verfallen sie nach einigen Minuten in Apathie. Sie legen sich hin, gähnen und schließen die Augen, hin und wieder erbrechen sie. Die Stellreflexe verschwinden. Richtet man sie dann auf, so sieht man ein ähnliches Bild wie bei den Hunden, der Rücken ist krumm, der Kopf hängt tief auf den Boden, die Arme werden gebeugt gehalten. Die Tiere machen keine Spontanbewegungen mehr und reagieren nur noch träge auf sensorische und sensible Reize. Die Pupillen sind erweitert, reagieren aber auf Licht. Es besteht starker Speichelfluß. Der Muskeltonus ist nicht erhöht, tonische Reflexe auf die Glieder sind nicht nachzuweisen. Gibt man dem Tiere eine andere Stellung, so behält es sie bei, solange sie nicht gegen die Schwerkraft erhalten werden muß[1]). Der Zustand hält etwa 1—2 Stunden an.

Bei 0,02—0,025 Bulbokapnin pro Kilo entwickelt sich zunächst das Vergiftungsbild in ähnlicher Weise, es wird kurz das lethargische Stadium durchlaufen, dessen Erscheinungen sich weiter steigern; dann setzt, schon wenige Minuten nach der Einspritzung ein Schütteltremor des Kopfes ein, an den sich ein Schütteltremor der Arme, zuletzt der Beine anschließt. Schließlich schüttelt das ganze Tier rhythmisch und schnell. Der Tremor besteht fort, wenn das Tier liegt, er wird lebhafter, wenn man es aufsetzt und sich mit ihm beschäftigt. Der Tonus der Glieder scheint etwas herabgesetzt zu

1) S. Anmerkung S. 15.

sein, die Sehnenreflexe sind unverändert. Die Vergiftung dauert 3—4 Stunden.

Bei dem größeren der beiden Affen setzte nach 0,05 g des Alkaloides pro Kilo ein schwerer Status epilepticus ein, nach dem sich zuerst die beiden oben beschriebenen Stadien entwickelt hatten. Bei diesem Affen war vor Monaten das Rindenzentrum des linken Armes entfernt worden. Er schüttelte hauptsächlich rechts.

Bei dem kleineren der beiden Affen wurde die Wirkung des Skopolamins auf das Vergiftungsbild untersucht. Es zeigt sich eine bemerkenswerte Änderung. Während das 1070 g schwere Tier auf 0,02 Bulbocapnin mit Bewegungsarmut, Beugehaltung, Speichelfluß, stundenlangem Tremor und unverändertem Muskeltonus antwortete, trat bei 0,02 Bulbocapnin + 0,00001 Scopolamin hydrobrom. ein deutlicher Rigor der Extremitäten auf und das Tier zitterte nur für einige Minuten. Die Haltungsanomalien waren ebenso ausgesprochen wie ohne Skopolamin, doch hatte man jetzt den Eindruck einer echten Katalepsie, das Tier ließ sich ähnlich einer Wachspuppe verschiedene Stellungen geben, die es zum Teil auch gegen die Schwerkraft beibehielt. Tonische Labyrinth- oder Halsreflexe waren nicht nachzuweisen.

Wir sahen also bei 0,01 Bulbocapnin pro Kilo öfters Erbrechen und stets Pupillenerweiterung, Speichelfluß, Müdigkeit, Bewegungsarmut und Flexionshaltung[1]). Sämtliche Stellreflexe verschwanden.

Bei 0,02 pro Kilo kam dazu eine Ruhetremor, der sich durch Skopolamin vermindern ließ.

Bei 0,04 pro Kilo trat außerdem ein epileptischer Anfall auf.

4. Menschen.

Beim Menschen erzeugen Dosen von 0,001 pro Kilo nur ein flüchtiges Müdigkeitsgefühl. Ein gesunder Arzt ließ sich 0,35 Bulbocapnin. hydrochlor. subkutan einspritzen. Objektiv fiel anf, daß er etwa $^1/_2$ Stunde lang einen müden, interesselosen Eindruck machte; er verhörte sich oft, sprach nur wenig, gähnte viel und ließ öfters die Augen zufallen. In einem Rechen- und Abschreibeversuch (je 5 Minuten) waren die Leistungen deutlich gegen die Vortage herabgesetzt. Bewegungen und Gang waren unauffällig. Die Pupillen waren nicht erweitert, die Sehnenreflexe unverändert. An der Stelle der subkutanen Injektionen bildeten sich indolente Quaddeln, die etwa 24 Stunden lang zu sehen waren. Der Urin, den die Versuchs-

1) S. Anmerkung S. 15.

person nach dem Versuch ausschied, färbte sich beim Stehen an der Luft olivgrün. Die Versuchsperson sah noch am nächsten Tage angegriffen aus.

Der Arzt schildert seine subjektiven Eindrücke folgendermaßen: »Einige Minuten nach der Einspritzung schien die ganze Welt etwas entrückter zu sein. Es war ein ähnliches Gefühl, wie ich es im Beginn von Narkosen öfters empfunden habe. Vielleicht waren die Allgemeingefühle herabgesetzt. Die Hautempfindung für Berührung und Schmerz war nicht gestört.

Dann entwickelte sich ein Gefühl der Abspannung, ich konnte nicht mehr so flott denken, es fiel mir auch nichts mehr ein. Ich verhörte mich öfters im Gespräch. Die Vorstellung, aufstehen zu müssen und gehen zu müssen, war mir sehr unangenehm. Dabei konnte ich aufstehen, wenn ich wollte. Schließlich entwickelte sich ein bleiernes Müdigkeitsgefühl. Dieser sehr unangenehme Zustand ließ plötzlich wieder nach. Noch am nächsten Tage fühlte ich mich abgespannt.«

Beim Menschen erzeugen also geringe Dosen Bulbocapnin Schlafsucht; Wahrnehmung, Gedankenablauf und Willensfunktion werden beeinträchtigt.

C. Schluß.

Die Vergiftungsbilder der Tiere und des Menschen weisen eine Reihe gemeinsamer Züge auf.

Beim Menschen beobachteten wir einen Dämmerzustand, in dem alle seelischen Funktionen herabgesetzt waren. Es erscheint daher im Gegensatz zu der Annahme Peters (1), sehr wahrscheinlich, daß bei höheren Graden der Vergiftung die Wahrnehmung sensibler und sensorischer Reize leidet.

Bei stärkeren Vergiftungsgraden werden die Tiere bewegungslos. Fröhlich und Meyer (6) bezeichnen diesen Zustand als Katalepsie. Wir schließen uns der Ansicht de Jongs (4) an: die Tiere sind so apathisch, daß sie sich Stellungsänderungen bis zu einem gewissen Grade gefallen lassen, aber nur solange die neuen Stellungen nicht gegen die Schwerkraft erhalten werden müssen[1]). Jene Reflexketten (Stellreflexe), die sonst die Hunde und Affen aus ungewöhnlichen Lagen wieder in die Normalstellung bringen, fehlen oder sind geschwächt.

Wesentlich scheint uns ferner die Tatsache zu sein, daß diese Tiere spontan eine bevorzugte Stellung einnehmen, sobald sie auf

1) S. Anmerkung S. 15.

die Füße gestellt werden: der Rücken ist krumm, der Kopf hängt tief auf den Boden, die Beine sind eingeknickt. Versucht man diese »Flexionshaltung« zu ändern, so tritt sie nach einiger Zeit von selbst wieder ein. Bei den Hunden wird sie oft mit einem fühlbaren Tonus festgehalten und unterscheidet sich dadurch von der sehr ähnlichen Haltung schwerkranker Tiere.

Bei Affen und Hunden beobachteten wir das Auftreten eines Tremors, der bei den Affen zweifellos an eine bestimmte Dosis des Alkaloides geknüpft war. Der Tremor war fein- bis grobschlägig, sehr gleichmäßig und rhythmisch. Es war ein Ruhetremor, kein Intentionstremor, der etwa durch den Kampf mit dem Gleichgewicht entstand, denn er trat auch auf, wenn die wackelnden Glieder gut unterstützt auf dem Boden lagen. Eine Verwechslung mit klonischen Erscheinungen ist ausgeschlossen, da die Sehnenreflexe nicht gesteigert waren. Ein gleichzeitiger und mit dem Tremor gleichgerichteter Nystagmus als Zeichen einer Störung des Vestibularapparates (Woolsey 5) war nicht zu beobachten. Durch Skopolamin scheint sich der Tremor erheblich vermindern zu lassen. Es ist noch zu untersuchen, ob er mit einer Störung der Wärmeregulation im Zusammenhang steht.

Große Dosen des Alkaloides verursachten bei einem Hund und einem Affen epileptische Anfälle.

Bei allen Säugetieren erweiterten sich die Pupillen. Diese Wirkung ließ sich durch Einträufeln einer 1%igen Lösung des Alkaloides in den Bindehautsack nicht hervorrufen.

Bei einzelnen Tieren trat Speichelfluß auf.

Trotz der großen Ähnlichkeiten des Vergiftungsbildes hatte jede Tierart ihre Besonderheiten.

So trat bei den Tauben ein merklicher Widerstand der Flügel und Beine gegen passive Bewegungen auf, die Flügelreflexe waren gesteigert und die Flügelreaktionen änderten sich. Man könnte an einen Spasmus der Flügel denken. Gröbbels beobachtete Spasmen öfters nach Verletzung der Medulla spinalis. Solche Tiere waren ganz starr und konnten nicht mehr fliegen. Unsere Tiere flogen gut, das Bulbocapnin scheint also eine Tonussteigerung der Flügel hervorzurufen. Die eigenartige tonische Reaktion auf die Flügel erweckt den Eindruck, als ob es sich hier nur um die außerordentlich gesteigerte normale tonische Reaktion auf die Flügel handelte.

Dasselbe klinische Bild, das wir bei der Bulbocapninvergiftung sahen, erhielt Gröbbels bei einer Taube, der er das dorsale Längs-

bündel durchstochen hatte (unveröffentlichter Versuch; anatomische Kontrolle in Schnittserien).

Dem Vergiftungsbild der Hunde ist die Zunahme des Muskeltonus eigentümlich. Nur bei diesen Tieren fanden sich Anklänge an die Sherringtonsche Enthirnungsstarre, mit der Fröhlich und Meyer (6) ganz allgemein die Bulbocapninvergiftung verglichen haben. Die Erhöhung des Muskeltonus ist nämlich von der Stellung der Labyrinthe im Raum abhängig. Im Unterschied zur Enthirnungsstarre fehlt der Tonus der Nacken- und Schwanzheber und der Rücken bleibt selbst in Rückenlage gekrümmt. Ein weiterer Unterschied besteht in dem Fehlen tonischer Halsreflexe auf die Glieder. Dagegen läßt sich die Schädigung der Stellreflexe wiederum im Sinne einer teilweisen Enthirnungsstarre deuten.

Bei den Affen konnte eine ähnliche Tonussteigerung wie bei den Hunden nur bei gleichzeitiger Einspritzung von Bulbocapnin und Skopolamin beobachtet werden. Eine Abhängigkeit dieses Tonus von den Labyrinthen oder vom Hals war nicht zu finden[1]).

Überblicken wir die Reihe unserer Beobachtungen, so glauben wir gewisse Parallelen mit anderen, bereits bekannten klinischen Zuständen ziehen zu dürfen. Einerseits zeigen die Affen und die Hunde in ihrer Bewegungsarmut, dem Flexionstyp und dem Ruhetremor Ähnlichkeiten mit dem Parkinsonismus des Menschen. Andererseits zeigen die Hunde in ihrer Tonussteigerung, die von den Labyrinthen aus gesetzmäßig zu beherrschen ist und der teilweisen Aufhebung der Stellreflexe Ähnlichkeit mit enthirnten Tieren. Ob diesen äußeren Ähnlichkeiten eine innere Verwandtschaft entspricht — ob ähnliche Apparate in ihren Funktionen gestört sind, — dies kann erst durch weitere Versuche entschieden werden.

Schlußzusammenfassung.

Die Bulbocapninvergiftung wurde an Tauben, Hunden, Affen und Menschen untersucht.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen konnte ich im Utrechter pharmakologischen Institut einen Affen beobachten, der unter Bulbocapnin eine echte Katalepsie der Extremitäten zeigte. Bei passiver Bewegung seiner Glieder fühlte man einen leichten, wachsartigen Widerstand. Auf dem Höhepunkt der Vergiftung waren die Labyrinthstellreflexe, die Körperstellreflexe auf den Körper und die Kopfdrehreaktion abgeschwächt, die Halsstellreflexe und die Drehreaktion auf die Extremitäten aufgehoben. Die Augendrehreaktionen mit Nystagmus und die Progressivreaktionen waren lebhaft. Es trat ein rhythmischer Tremor der Arme und des Kopfes auf.

Die Tauben zeigen Bewegungsarmut, erhöhten Tonus der Beine und der Flügel und eine hochgradige Steigerung der Flügelreflexe sowie der tonischen Flügelreaktionen. Das Flugvermögen ist ungestört.

Alle Hunde zeigen Müdigkeit, Pupillenerweiterung, Bewegungsarmut und Haltungsstörungen im Sinne eines Flexionstyps; die meisten Steifigkeit der Glieder, tonische Labyrinthreflexe auf die Glieder und Verschwinden der Stellreflexe auf den Körper. Drei von neun Tieren hatten einen rhythmischen Ruhetremor, eines davon epileptische Konvulsionen. Bei zwei Hunden bestand Speichelfluß.

An zwei Affen beobachteten wir bei 0,01 Bulbocapnin pro Kilo Pupillenerweiterung, Speichelfluß, Müdigkeit, Bewegungsarmut, Haltungsstörungen im Sinne eines Flexionstyps und Verschwinden der Stellreflexe, bei 0,025 pro Kilo außerdem noch einen rhythmischen Ruhetremor, bei 0,05 pro Kilo dazu einen epileptischen Anfall.

Beim Menschen werden bereits bei einer relativ geringen Dosis Wahrnehmung, Gedankenablauf und Willensfunktion beeinträchtigt. Dabei tritt ein bleiernes Müdigkeitsgefühl auf.

Literatur.

1. F. Peters, Pharmakologische Untersuchungen über Corydalisalkaloide. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51, S. 130. — 2. R. Magnus, Beiträge zur Pharmakologie der Körperstellung und der Labyrinthreflexe. Acta Oto-Laryngologica 1922, Bd. 4. — 3. Grübbels, Die Lage- und Bewegungsreflexe der Vögel. Zeitschr. f. Biol. 1922, Bd. 66. — 4. de Jong, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, Nr. 14. — 5. Woolsey, Vestibular Tremors. Arch. of Neurol. and Psychiat. 1923, Bd. 10, Nr. 3. — 6. A. Frühlich und H. H. Meyer, Über Dauerverkürzungen des quergestreiften Warmblütermuskels. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 87, S. 160.

II.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.
(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Insulin und Wärmeregulation.

Von
F. Rosenthal, H. Licht und H. Freund.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 3. III. 1924.)

I.

Zu den charakteristischen Erscheinungen der akuten Insulinvergiftung gehört neben der Hypoglykämie und dem Auftreten von klonischen Krämpfen ein auffälliges Absinken der Temperatur. Dieser Temperatursturz geht, wie die Arbeiten von Dudley, Laidlaw, Boock und Trevans, Staub und Laufberger lehren, einher mit einer Verminderung der Wärmeproduktion.

Mit dieser Feststellung wird freilich das Problem des Temperatursturzes keineswegs geklärt, sondern eigentlich nur den Erwartungen gemäß umschrieben. Es bleibt die Frage nach den Ursachen dieser verminderten Wärmeproduktion bestehen, und hieraus ergibt sich zugleich die das Wesen der tierischen Wärmeregulation ganz allgemein berührende Frage, ob nicht der Zusammenbruch des Wärmeregulationsmechanismus in engen Beziehungen zu der Erschöpfung der Kohlehydratmagazine des Körpers steht.

Gegen den Einwand, daß der Temperaturabfall bei der Insulinvergiftung nur Symptom eines Allgemeinkollapses sei, bleibt zunächst zu sagen, daß die Einführung des Kollapsbegriffes gleichfalls nur eine Umschreibung und keine wesenhafte Erklärung der zum Temperaturabfall führenden Vorgänge bedeutet. Man wird sich im Gegenteil vielleicht sogar die Frage vorzulegen haben, ob nicht vielmehr umgekehrt der Kollapsbegriff aus den Erscheinungen, wie sie sich mit dem Aufbrauch der Kohlehydratreserven im Verlaufe der Insulinvergiftung darbieten, vielleicht nach mancher Richtung seinen Nutzen ziehen könnte. Es braucht hier nur erinnert zu werden an

die Beziehungen zwischen Kollaps und Schädigungen des chromaffinen Systems bei Infektionskrankheiten, ferner an den Temperatursturz bei der experimentellen Phosphorvergiftung, bei der experimentellen Diphtherievergiftung, nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation, an die Hypothermien beim Addison und Myxödem: Auch hier handelt es sich oft um hypoglykämische Krankheitsbilder, die gleichfalls engere Beziehungen zwischen den Vorgängen des Kohlehydratstoffwechsels in den Geweben und den die Körpertemperatur regulierenden Prozessen nahelegen.

Im weiteren gelten hier auch die gleichen Gesichtspunkte, wie sie H. H. Meyer für die temperatursenkende Wirkung gewisser Krampf- und Kollapsgifte (Akonitin, Veratrin, Digitalin u. a.) hervorgehoben hat, die mit dem Insulin die temperaturdämpfenden und krampferregenden Eigenschaften teilen. Es mag dahingestellt bleiben, ob diese Krampfgifte erregend auf Hemmungsapparate der Wärmebildung im Organismus wirken, wie dies den Vorstellungen Harnacks entspricht, oder ob die Temperaturherabsetzung durch diese chemisch definierbaren Krampfgifte auf die Existenz eines selbständigen »Kühlzentrums« hinweist, das nach den Anschauungen von H. H. Meyer in Erregung versetzt wird. Wie diese Gifte aber die Körpertemperatur schon herabsetzen können, auch ohne daß es zum schweren Kollaps zu kommen braucht, so läßt sich auch bei der genügend protrahiert verlaufenden Insulinvergiftung leicht zeigen, daß das Absinken der Eigenwärme bereits zu einer Zeit einzusetzen beginnt, wo von einem Kollaps des Organismus wenigstens vom klinischen Standpunkte keine Rede sein kann. Ebenso läßt es auch die rasche Zurückführung des insulinvergifteten Tieres in den Zustand der Erholung durch Glukose und Adrenalin mehr als fraglich erscheinen, ob selbst das Endstadium der Insulinvergiftung mit seinen tiefen Untertemperaturen durch die primitive Betrachtung als Kollapserscheinung genügend erfaßt wird. Verfolgt man nämlich die Temperaturkurve der durch Traubenzucker rasch geretteten Kaninchen weiter bis tief in das Erholungsstadium hinein, so kann man in der Regel feststellen, daß trotz des klinisch normalen Befindens der Tiere die Körpertemperatur sich noch viele Stunden auf niedrigem Niveau hält, daß also auch hier die Unterkühlung nicht einfach als Kollapsphänomen gedeutet werden kann. Alle diese Gründe drängen daher zu dem Schlusse, daß in dem Absturz der Temperatur bei der Insulinvergiftung nicht etwa eine unspezifische präagonale Erscheinung gesehen werden darf, sondern daß er ursächlich mit den vom Insulin ausgelösten Stoffwechselvorgängen im Zusammenhang steht.

Das in Tabelle 1 wiedergegebene Beispiel möge die Beziehungen zwischen Temperaturkurve und Insulinwirkung im einzelnen näher beleuchten.

Tabelle 1.

Kaninchen 28. 1,9 kg Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
10^h 00′	Insulin Bayer, sechs klinische Einheiten subkutan	38,0	0,124	—
10^h 30′	—	38,2	0,074	—
11^h 00′	—	38,6	0,055	—
11^h 30′	—	37,8	0,051	—
12^h 00′	—	37,7	—	—
12^h 30′	—	37,0	0,047	Parese.
12^h 45′	—	37,7	0,052	
1^h 00′	—	37,0	0,058	Krämpfe.
1^h 10′	Adrenalin subkutan, Glukose intravenös	36,6	—	
1^h 30′	—	36,6	0,080	Tier erholt, sitzt aufrecht
2^h 30′	—	35,8	0,083	—
3^h 30′	—	36,9	0,104	—
6^h 30′	—	39,4	0,154	—

Dem Absinken der Temperaturkurve geht ein deutliches Abfallen des Blutzuckerspiegels voraus. Mit der Fortdauer dieses hypoglykämischen Stadiums sinkt die Körperwärme allmählich immer tiefer ab, bis der Eintritt der klonischen Krämpfe das terminale Stadium der Vergiftung einleitet. Unterbricht man jetzt den weiteren Ablauf der Insulinintoxikation durch Traubenzucker bzw. Adrenalinzufuhr, so geht der schnell einsetzenden Erholung des Gesamtorganismus die Wiederherstellung der die Körpertemperatur regulierenden Funktionen nicht parallel: Es dauert mehrere Stunden, ehe die Unterkühlung des Organismus wieder überwunden ist. Darf man für den Fall der Insulinvergiftung das Absinken des Blutzuckerspiegels als Symptom der zunehmenden Kohlehydraterschöpfung des Körpers ansehen, wozu die bekannten Befunde des Kohlehydratschwundes in den Organen ja wohl berechtigen (vgl. z. B. Dudley und Marrian, Bissinger, Zapf und Lesser), so erscheint mithin das Absinken der Körpertemperatur an einen im Blutzuckerabsturz sich ankündigenden Aufbrauch der Kohlehydratreserven in den Geweben ge-

bunden. Dementsprechend wird die normale Eigenwärme des Organismus auch nach Kupierung der Insulinvergiftung erst wieder hergestellt, sobald die zur normalen Funktion des Wärmeregulationsmechanismus erforderliche Zuckerkonzentration in den beteiligten Zellsystemen wieder erreicht ist.

Legen es diese Beobachtungen am insulinvergifteten Normaltiere nahe, daß die Intaktheit der wärmeregulierenden Apparate des Körpers eng an eine bestimmte Zuckerspannung in den Geweben geknüpft ist und daß das Insulin über den Weg des Aufbrauches der Kohlehydratbestände auch in komplizierter Weise in die Wärmeregulation eingreift, so folgert hieraus, daß mittels des gleichen Mechanismus dem Insulin auch gewisse antipyretische Eigenschaften zukommen müssen und daß auch dem fiebernden Organismus mit der Liquidation seiner Kohlehydratmagazine die Fähigkeit verloren gehen müßte, seine Regulationsapparate in der Richtung einer erhöhten Eigenwärme einzustellen. Auch für die Pathologie des Wärmehaushaltes hat sich bisher immer noch die Definition Liebermeisters bestätigt, daß das Fieber die Einstellung der Wärmeregulation auf ein höheres Temperaturniveau sei. Dies besagt, daß zwischen den Quellen der tierischen Wärme im normalen und fiebernden Organismus keine prinzipiellen Unterschiede bestehen und daß, wie in der Norm, grundsätzlich auch im Fieber die Wärmeregulation mit den gleichen Substanzen bestritten wird.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir den Einfluß des Insulins auf die verschiedenen Formen des experimentellen Fiebers geprüft. Folgende Fiebertypen kamen hierbei zur Anwendung:

A. Aseptisches Fieber durch sympathikomimetische Substanzen:
   1. Adrenalin,
   2. β-Tetrahydronaphthylamin.

B. Infektiöses Fieber durch:
   1. Bact. coli,
   2. Nagana-Trypanosomen (Trypanosoma Brucei).

C. Wärmestich-Fieber.

II.

A. Über den Einfluß des Insulins auf das Adrenalinfieber.

Die Temperatursteigerung durch Adrenalin kommt nach Waser und Hashimoto sowohl zentral durch Erregung des Wärmezentrums, wie peripher durch Steigerung der sympathisch beherrschten Stoffwechselvorgänge in den Erfolgsorganen zustande (vgl. auch Asher). Die Entstehung des Adrenalinfiebers ist insofern verwickelt, als es nur durch intravenöse Injektion einigermaßen sicher erzeugt werden

kann (Freund und Marchand), während andererseits die intravenöse Adrenalinzufuhr nach Pollack gegenüber der subkutanen, pyrogenetisch schwach und inkonstant wirksamen Adrenalininjektion nur eine mäßige Hyperglykämie hervorruft. Trotzdem bleibt der durch Macleod und seine Schule bekannte kupierende Einfluß des Adrenalins auf die Insulinvergiftung auch bei intravenöser Injektion voll erhalten. Man kann sich mit Bang vorstellen, daß durch den Shock der intravenösen Adrenalinzufuhr die Zuckermobilisierung und Zuckerausschüttung ins Blut leidet, daß aber die übrigen vom Adrenalin begünstigten Vorgänge der Zuckerneubildung aus Fetten und Eiweiß (vgl. Velich, Blum) nicht beeinträchtigt werden. Für eine solche Zuckerneubildung unter dem Einflusse des Adrenalins sprechen auch die Befunde Pollacks, daß bei Tieren, die durch Hunger und Strychnin glykogenfrei gemacht worden sind, die Leber trotz fortdauernden Hungers unter Adrenalinbehandlung in beträchtlichem Grade wieder Glykogen anzusetzen vermag. Dieser Mechanismus der Adrenalinwirkung in der Leber macht den Antagonismus zwischen dem zuckerzehrenden Insulin und der Zuckerneubildung durch Adrenalin verständlich, und diese gegensätzliche Wirkung rückt andererseits auch einen Antagonismus zwischen Adrenalin und Insulin hinsichtlich der Unterdrückung des Fiebers in den Bereich der Wahrscheinlichkeit.

Wir geben in der Tabelle 2 zum Vergleich den Ablauf der Fieberkurve nach intravenöser Adrenalininjektion wieder.

Tabelle 2.

Kaninchen 16. 1620 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker
10^h 00′	0,2 ccm Adrenalin 1 : 1000 in 5 ccm 0,85 %iger NaCl-Lösung intravenös	38,6	0,141
10^h 30′	—	39,0	—
11^h 00′	—	39,4	0,147
11^h 30′	—	40,1	—
12^h 00′	—	39,7	0,131
12^h 30′	—	39,5	—
1^h 00′	—	39,1	0,158
1^h 30′	—	39,3	—
5^h 30′	—	38,9	0,147

Nach intravenöser Injektion von 0,2 ccm 1 : 1000 in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung (nach Freund und Marchand) steigt nach

1 Stunde die Temperatur von 38,6° auf 39,4° empor, nach 1 1/2 Stunden erreicht sie ihren Höhepunkt von 40,1°, um dann allmählich innerhalb mehrerer Stunden zur Ausgangstemperatur zurückzukehren. Dabei zeigt der Blutzuckerspiegel nur unerhebliche Schwankungen.

Demgegenüber erscheint das Adrenalinfieber im insulinbehandelten Tier völlig aufgehoben.

Tabelle 3.

Kaninchen 16. 1,62 kg Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
9h 45′	Insulin Bayer, vier klinische Einheiten subkutan	38,7	0,127	—
10h 15′	—	38,8	0,079	—
10h 30′	0,2 ccm Adrenalin 1 : 1000 in 5 ccm 0,85%ige NaCl-Lösung intravenös	—	—	—
11h 00′	—	38,2	0,080	—
11h 30′	—	38,8	0,072	Befinden normal, keine Krämpfe.
12h 00′	—	38,8	0,070	—
12h 30′	—	38,7	—	—
1h 00′	—	38,9	0,070	—
1h 30′	—	38,4	0,075	—
5h 30′	—	38,9	0,130	—

In keinem Stadium des Versuches tritt nach Adrenalin eine Temperatursteigerung auf, und zu der gleichen Zeit — 1 1/2 Stunden nach der intravenösen Adrenalininjektion —, bei welcher das Kontrolltier der Tabelle 2 den Gipfelpunkt seines Fiebers erreicht, bewahrt hier das Versuchstier seine normale Ausgangstemperatur von 38,8°. Das Ausbleiben der Fieberwirkung geht mit dem Ausbleiben der sonst nach intravenöser Adrenalinzufuhr beobachteten leichten Hyperglykämie einher, an deren Stelle eine mäßige Insulin-Hypoglykämie getreten ist. Auch hier erscheint somit, sofern der absinkende Blutzuckerspiegel nach Insulin als Zeichen der abnehmenden Kohlehydratspannung in den Geweben wohl berechtigterweise gedeutet werden darf, die Fieberfähigkeit des Organismus an einen gewissen Kohlehydratbestand des Körpers gebunden.

Über den Einfluß des Insulins auf das Fieber durch β-Tetrahydronaphthylamin.

Das in seiner Wirkungsweise zuerst von R. Stern beschriebene β-Tetrahydronaphthylamin (β-T) stellt das stärkste bisher bekannte

fiebererzeugende Mittel dar. Wir gingen bei unseren Versuchen von der Base aus, die wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Geheimrat Pohl verdanken, und die sich aus einer öligen, wasserunlöslichen Flüssigkeit durch Zufügen von Salzsäure in ein gut wasserlösliches salzsaures Salz überführen läßt. Das Fieber kommt, wie schon Stern nachgewiesen hat, durch eine Erschwerung der Wärmeabgabe infolge maximaler Vasokonstriktion bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduktion zustande. Die Auffassung von Schut, wonach die Mobilisation und gesteigerte Verbrennung des Zuckers die Ursache der Stoffwechselsteigerung nach β-T und damit der Temperatursteigerung wäre, ist schon deshalb nicht haltbar, weil nach Ott und Scott die Fieberwirkung des β-T auch bei glykogenfreien Tieren zustande kommt. Der erheblichen Steigerung des Gesamtstoffwechsels liegt nach den Arbeiten von Cloetta und Waser, sowie besonders von Isenschmid sowohl eine zentral wie peripher ausgelöste Anfachung des gesamten Stoffumsatzes zugrunde. Trotz der starken Reizung, die zentrale wie periphere sympathische Apparate durch das Gift erfahren, ist der Einfluß auf den Blutzuckerspiegel nicht erheblich, jedenfalls wesentlich geringer als bei subkutaner Adrenalininjektion, bei der das Vierfache der Ausgangswerte nicht selten erreicht werden kann. Hierin stimmen unsere Erfahrungen mit denen Moritas überein, der nach subkutaner Injektion einer allerdings wesentlich geringeren Dosis (0,015 g pro Kilogramm Tier) nur eine geringfügige Hyperglykämie sah. Nur Corral fand nach intravenösen Gaben eine ausgesprochene Hyperglykämie. Da es aber bei seiner Dosierung gleichzeitig zu Krämpfen, schwerer Erregung und Dyspnoe kam, so kann der Anstieg des Blutzuckerspiegels großenteils auch durch die Begleitprozesse hervorgerufen sein.

Tabelle 4 veranschaulicht den Ablauf des Fiebers und der Blutzuckerkurve nach einer subkutanen β-T-Injektion von 0,05 g pro Kilogramm Kaninchen.

Tabelle 4.

Kaninchen 37. 1320 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
12h 30′	0,07 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	38,8	0,113	—
1h 00′	—	40,0	0,142	Hochgradige Mydriasis.
1h 30′	—	41,5	0,161	—
2h 00′	—	41,9	0,182	Fast maximale Mydriasis. Hochgradigste Vasokonstriktion der Ohrgefäße.
2h 30′	—	42,4	0,185	—
3h 00′	—	41,1	—	—
3h 30′	—	40,7	0,181	—
4h 00′	—	40,7	—	—
4h 30′	—	40,1	—	—
6h 00′	—	38,9	0,115	Erholt.

Eine halbe Stunde nach der β-T-Injektion steigt die Temperatur von 38,8° auf 40° empor, um im Verlaufe weiterer $1\frac{1}{2}$ Stunden unter steilem Anstieg den höchsten Punkt bei 42,4° zu erreichen. Das Tier überlebt die Vergiftung und kehrt 6 Stunden nach Beginn der Vergiftung unter zunehmender Erholung und Beruhigung zur Ausgangstemperatur zurück. Der maximale Blutzuckeranstieg im Höhestadium des Fiebers betrug 0,185% bei einem Ausgangswerte von 0,142%.

Um den Einfluß des Insulins auf das β-T-Fieber zu prüfen, haben wir nach Erledigung gewisser Dosierungs- und Intervallsfragen zwei verschiedene Versuchswege eingeschlagen. So haben wir in einer Gruppe von Experimenten die Fieberfähigkeit des Organismus gegen β-T unmittelbar nach Kupierung der Insulinvergiftung durch Traubenzucker untersucht. Entsprechende Kontrollversuche am normalen Insulintier zeigten, daß bei der von uns gewählten massigen Antidotdosis von 15 ccm bzw. 7 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung pro Kilogramm Tier die Eigenwärme der geretteten Tiere innerhalb von etwa 2 Stunden bzw. 3 Stunden und mehr zu normalen Werten zurückkehrte. Folgende Beispiele für den temperaturdämpfenden Einfluß des Insulins auf das β-T-Fieber seien hier angeführt.

Tabelle 5.

Kaninchen 43. 1400 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
10h 00′	Fünf klinische Einheiten Insulin Bayer subkutan	38,5	0,132	—
11h 30′	—	38,2	0,07	—
12h 00′	—	38,2	0,07	—
12h 30′	—	37,4	0,069	Krämpfe.
12h 45′	25 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung intravenös	—	—	—
1h 00′	0,075 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	37,9	—	Gut erholt.
1h 30′	—	38,8	0,197	—
2h 00′	—	39,5	0,141	Ohren kalt, Pupillen weit.
2h 30′	—	39,6	—	—
3h 00′	—	39,8	0,132	—
3h 30′	—	38,2	—	Hochgradige Vasokonstriktion.
4h 00′	—	38,0	0,126	Plötzlich Exitus letalis.

In diesem Versuche kommt die sonst hyperpyretische Wirkung des β-T nur in einer geringfügigen Steigerung der normalen Temperatur des

Kaninchens auf subfebrile Werte angedeutet zum Ausdruck. Während bei dem Kontrolltiere der Tabelle 4 sich in den ersten $3\frac{1}{2}$ Stunden ein hohes Fieber bis zum Maximum von 42,4° entwickelt, steigt hier die Temperatur nur bis 39,8° vorübergehend empor, um bereits nach $2\frac{1}{2}$ Stunden zu normalen Ausgangswerten abzusinken. Bei diesem Temperaturanstieg bleibt aber außerdem zu berücksichtigen, daß nach der großen intravenösen Traubenzuckergabe allein bereits nach 2 Stunden häufig wieder normale Temperaturzahlen erreicht werden, und daß die konzentrierte Traubenzuckerlösung für sich allein einen gewissen pyrogenetischen Reiz darstellt. Es erscheint somit in dem an die Aufhebung der Insulinvergiftung unmittelbar sich anschließenden Erholungsstadium die Fieberwirkung des β-T fast völlig aufgehoben. Entsprechend der Mehrzahl der mit der angewendeten β-T-Dosis behandelten Kaninchen erliegt das Tier bei fast normaler Temperatur der Vergiftung, die bei den Kontrolltieren stets bis zum tödlichen Ende von hohem Fieber begleitet wird.

In den beiden folgenden Versuchen haben wir, um den Vergiftungstod der Tiere zu vermeiden, etwas geringere β-T-Dosen den Kaninchen nach Überstehen des hypoglykämischen Symptomenkomplexes zugeführt, nachdem wir uns in Kontrollversuchen davon überzeugt hatten, daß auch diese Gabe zu hohem Fieber von mindestens 41°, häufig darüber führt.

Tabelle 6.

Braunes Kaninchen. 1800 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
10^h 15′	Sechs klinische Einheiten Insulin Bayer	39,0	0,144	—
11^h 15′	—	38,7	0,061	—
11^h 45′	—	38,2	0,054	—
12^h 15′	28 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung intravenös	37,5	—	Krämpfe.
12^h 25′	0,055 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	—	—	Gut erholt.
12^h 45′	—	37,7	0,390	—
1^h 15′	—	38,5	—	Vasokonstriktion der Ohrgefäße, Mydriasis.
1^h 45′	—	39,2	0,220	—
2^h 15′	—	39,4	0,222	Schwere Krämpfe.
2^h 30′	15 ccm 30%ige Traubenzuckerlösung intravenös	—	—	—
2^h 45′	—	39,2	—	Erholt.
3^h 15′	—	39,2	—	—
3^h 30′	—	39,5	—	—

Hier ergibt sich hinsichtlich der fieberdämpfenden Wirkung des Insulins im wesentlichen das gleiche Bild wie in dem vorangehenden Versuch. Auch hier vermag das β-T in dem insulinvorbehandelten Tier die Körperwärme nicht mehr bis zu Fieberwerten zu steigern. Das auffällige Auftreten von erneuten klonischen Krämpfen bei hohen Blutzuckerwerten einschließlich der erneuten Kupierung dieser Krämpfe durch weitere Traubenzuckerzufuhr bedarf später noch einer näheren Diskussion.

Der folgende Versuch (Tabelle 7) unterscheidet sich insofern von dem vorangehenden, als hier zur Kupierung der Insulinwirkung zunächst nur 7 ccm der 20%igen Traubenzuckerlösung pro Kilogramm Tier zur intravenösen Anwendung gelangten.

Tabelle 7.
Schwarzes Kaninchen, 1520 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
9h 00′	Fünf klinische Einheiten Insulin Bayer subkutan	38,7	0,136	—
9h 30′	—	38,2	0,097	—
10h 00′	—	38,1	0,069	—
10h 30′	—	37,6	0,066	—
10h 45′	—	37,0	0,045	Krämpfe.
11h 00′	10 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung intravenös	—	—	—
11h 15′	0,05 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	36,6	—	Tier erholt.
11h 30′	—	37,1	0,095	—
11h 45′	—	37,3	—	Mydriasis, hochgradige Vasokonstriktion.
12h 00′	—	36,7	—	—
12h 15′	10 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung intravenös	36,7	0,07	Krämpfe.
1h 00′	—	37,0	—	Erholt.
3h 00′	—	38,5	—	—

Hier fehlt jeder temperatursteigernde Effekt des β-T, das Tier bleibt bis zum Abklingen der β-T-Vergiftung dauernd unterkühlt. Als Zeichen der ungenügenden Behebung der durch Insulin bewirkten Kohlehydraterschöpfung gerät das Tier nochmals in Krämpfe, die durch weitere Zuckergaben endgültig behoben werden. Die in diesem Versuche besonders deutlich hervortretende Fieberunfähigkeit des Organismus ist charakteristisch von einer langanhaltenden Hypoglykämie begleitet.

In einer anderen Gruppe von Versuchen haben wir den Einfluß des Insulins auf die Wärmeregulation im β-T-Fieber in der Weise

geprüft, daß wir Insulin und β-T entweder gleichzeitig subkutan getrennt injizierten oder in einem als optimal erkannten $^1/_2$stündigen Intervall nacheinander einspritzten. Auch hier fanden wir stets bei sinkendem Blutzuckerspiegel eine hochgradige Abschwächung der Fieberfähigkeit. Unerwarteterweise traten in manchen dieser Versuche schon bei normalen oder nur wenig herabgesetzten Blutzuckerwerten Krämpfe auf, die man im allgemeinen nur als Finalsymptom eines länger bestehenden hypoglykämischen Stadiums zu sehen gewohnt ist und die auch durch Traubenzucker und Adrenalin kupiert werden konnten. Die folgenden Tabellen 8—10 veranschaulichen diese Befunde.

Tabelle 8.

Kaninchen 22. 1880 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
11h 00′	Insulin Bayer, 12 klinische Einheiten subkutan	38,5	0,153	—
11h 30′	0,075 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	38,3	0,095	—
12h 00′	—	38,8	0,113	—
12h 30′	—	40,4	0,115	Mydriasis, Vasokonstriktion.
1h 00′	—	40,2	0,115	Unruhe.
1h 30′	—	39,5	0,124	Krämpfe.
1h 45′	—	39,8	0,111	Schwerste Krämpfe.
2h 15′	Traubenzucker intravenös, Adrenalin subkutan	38,4	—	Rasche Erholung.
6h 30′	—	37,5	—	—

Hier wurde $^1/_2$ Stunde nach der Insulininjektion bei bereits deutlichem Absinken des Blutzuckers mit der β-T-Behandlung begonnen. Hier ist die antipyretische Wirkung des Insulins zwar nicht optimal, aber immerhin erkennbar. Die Temperaturkurve steigt gegenüber dem Vergleichsversuch der Tabelle 4 langsamer an; ihr Gipfelpunkt von 40,4° ist bereits nach 1 Stunde erreicht, nach welcher im Kontrolltier das Fieber auf 41,5° schon emporgestiegen ist; nach 2 Stunden ist das Fieber bereits auf 39,5° abgesunken, während um die gleiche Zeit die Fieberhöhe des Vergleichstieres den höchsten Grad bei 42,4° erreicht. Mit dem Einsetzen der β-T-Wirkung erscheint die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker aufgehoben, ein weiteres Absinken des Blutzuckerspiegels findet nicht mehr statt. Trotzdem tritt aber das Versuchstier bei einem Blutzuckerwert von 0,124% in ein schweres Krampfstadium ein, das allem Anscheine nach

in engen Beziehungen zur Insulinwirkung steht, da die Krämpfe durch Traubenzucker und Adrenalin prompt beseitigt werden.

Gleiches ergibt sich aus dem in Tabelle 9 zusammengefaßten Versuche.

Tabelle 9.

Schwarzes Kaninchen. 1660 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
4h 45′	0,075 g β-Tetrahydronaphthylamin subkutan	39,0	0,134	—
5h 15′	Insulin Bayer, 12 klinische Einheiten	39,9	0,146	Fast maximale Mydriasis. Stärkste Vasokonstriktion
5h 45′	—	39,7	0,160	—
6h 15′	—	39,6	0,140	—
6h 30′	—	37,5	0,117	Schwerste Krämpfe mit Opisthotonus.
6h 45′	—	38,5	0,122	Stirbt.

Leberglykogen: 1 %,
Muskelglykogen: 0,4 %.

Hier wurde die Behandlung mit β-T um $^1/_2$ Stunde der Insulinzufuhr vorangeschickt. Der Beginn der Insulinbehandlung fällt in den Beginn des β-T-Fiebers. Hiernach kommt es nicht mehr zu einem weiteren Anschwellen der Temperatur, sie sinkt im weiteren Verlaufe des Versuches schließlich ab, so daß die pyrogene Wirkung des β-T so gut wie völlig aufgehoben erscheint. Auch hier treten bei normalem Blutzuckerspiegel unter dem klinischen Bilde der Insulinkrämpfe klonische Zuckungen auf, in deren Verlauf das Tier zugrunde geht. Trotz der verabreichten hohen Insulindosis bleibt auch hier durch die Interferenz der β-T-Vergiftung ein wesentlicher Abfall des Blutzuckerniveaus aus, obwohl in den Geweben (Leber und Muskeln) sich eine deutliche Erschöpfung an Glykogen bemerkbar macht.

Ganz entsprechenden Resultaten begegnen wir in Tabelle 10, wo Insulin und β-T gleichzeitig subkutan einverleibt wurden.

Auch hier ist die fiebererregende Wirkung des β-T sichtlich abgeschwächt. Ein nennenswerter Abfall der Blutzuckerkurve findet trotz der verabreichten vier Insulin-Kanincheneinheiten nicht statt, und bei einem normalen Blutzuckerwert von 0,139 % tritt das Tier in das Stadium schwerer allgemeiner Parese, deren Beziehungen zur Insulinwirkung durch den raschen Erfolg der Glukosezufuhr gesichert erscheinen.

Aus den geschilderten Versuchen beim β-T-Fieber geht somit hervor, daß das Insulin über den Weg der von ihm ausgelösten

Tabelle 10.

Graues Kaninchen. 1200 g Gewicht.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
11h 45′	Insulin Bayer, vier Kaninchen-einheiten. 0,05 g Tetrahydronaphthylamin subk.	39,4	0,146	—
12h 15′	—	39,5	0,142	Hochgradige Vasokonstriktion und Mydriasis.
12h 30′	—	40,1	0,140	—
12h 45′	—	39,9	0,122	—
1h 00′	—	39,7	—	Ohren kühl, fast maximale Mydriasis.
1h 15′	—	40,0	0,137	—
1h 30′	—	39,4	—	—
2h 00′	Adrenalin subkutan, Glukose intravenös	38,2	0,139	Sehr schwere Parese.
2h 15′	—	—	—	Erholung.

Stoffwechselvorgänge tief in die Wärmeregulation auch des hochfiebernden Organismus einzugreifen vermag, und daß unter dem Einflusse dieser Wirkung der Körper seine Ansprechfähigkeit selbst gegen das stärkste bekannte aseptische Fiebermittel einbüßt. Umgekehrt wird aber auch das Symptomenbild der Insulinvergiftung durch die gleichzeitige abrollende β-T-Vergiftung modifiziert: Das charakteristische tiefe Absinken des Blutzuckerspiegels kann ausbleiben, und das in der Regel das hypoglykämische Endstadium beschließende Krampfbild erscheint hier nur locker mit dem Symptom der Hypoglykämie verknüpft. Für eine befriedigende Erklärung dieser Beziehungen fehlen noch alle Unterlagen, so daß für die Diskussion von Möglichkeiten hier noch ein breiter Spielraum vorhanden ist.

Um wenigstens einige von diesen Möglichkeiten hier herauszugreifen, so könnte man sich vorstellen, daß die Krampfwirkung des Insulins eine selbständige, von den Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels mehr oder minder unabhängige Funktion darstellen könne. Das Auftreten der Insulinkrämpfe im hypoglykämischen Stadium braucht somit nicht Ausdruck einer ursächlichen Verkettung zwischen Krampfkomponente und Hypoglykämie zu sein, sondern könnte auch Folge einer verschiedenen Latenzzeit der Wirkungen sein. Wird gegebenfalls, z. B. durch die sympathikomimetischen, die Zuckerausschüttung ins Blut begünstigenden Eigenschaften des β-T der hypoglykämisierende Effekt des Insulins gedämpft, so könnte

hiernach der Krampfzustand auch ohne hypoglykämisches Vorstadium in die Erscheinung treten. Andererseits wäre aber auch daran zu denken, daß die durch die Zuckerverarmung der Gewebe herbeigeführte Krampfdisposition des insulinvergifteten Organismus durch β-T so gesteigert werden könnte, daß bereits eine geringere Kohlehydraterschöpfung zum Ausbruch des Krampfstadiums ausreicht. Freilich führt bei der von uns gewählten Applikationsart und Dosierung das β-T eigentlich niemals zu Krämpfen (vgl. auch Stern), doch könnte für die Auslösung einer gewissen Krampfbereitschaft des mit β-T behandelten Tieres die Angabe Corrals verwertet werden, daß nach intravenöser Injektion größerer Gaben das β-T auch Krampfzustände auszulösen vermag. Hier könnte ein Synergismus von Krampfgiften zum Ausdruck kommen, wie er z. B. auch von Gürber bei kombinierter Behandlung mit unterschwelligen Dosen von Strychnin und Pikrotoxin, und von E. Frank, Stern und Nothmann bei Guanidin und Pikrotoxin beschrieben worden ist. (Physiologisches Prinzip der Erregungsbahnung nach Gürber.) Man könnte sich also auch vorstellen, daß die durch β-T in Krampfbereitschaft stehenden Ganglienzentren bereits auf einen geringeren Grad von Zuckerverminderung mit ihrem Krampfmechanismus ansprechen. Hiermit wäre auch die prompte Kupierung dieser Krämpfe durch Glukosezufuhr gut zu vereinigen. Schließlich wäre noch unter anderem in Anlehnung an die Arbeiten von Winter und Smith die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß es durch β-Tetrahydronaphthylamin vielleicht zur Ausschüttung von wenig reaktiver, schlecht oxydabler α- und β-Glukose ins Blut kommen könnte, und daß die für die Folgeerscheinnngen der Insulinvergiftung maßgebenden, zur Glykatonie führenden Stoffwechselvorgänge in den Geweben mehr oder minder ungestört ablaufen. Wir verweisen hier auf das Ergebnis des Versuches 9, in welchem trotz normaler Blutzuckerwerte sich Leber und Muskulatur als glykogenarm erwiesen.

Über diese diskutierten Möglichkeiten hinaus mag hier in dem uns beschäftigenden Zusammenhange die zusammenfassende Feststellung genügen, daß bei geeigneter Variation der quantitativen und zeitlichen Bedingungen die temperaturdämpfende, antipyretische Wirkung des Insulins auch gegenüber dem Fieber durch β-Tetrahydronaphthylamin voll zum Ausdruck kommt.

B. Über den Einfluß des Insulins auf das infektiöse Fieber.

Durch die Untersuchungen von Isenschmid, Citron und Leschke ist der Beweis erbracht, daß das infektiöse Fieber nur durch Reizung des Wärmezentrums zustande kommt: Nach Ausschaltung der zentralen Wärmeregulation führen Infektionen mit Schweinerotlauf, Staphylokokken, Trypanosomen nicht mehr zu Temperatursteigerungen, während z. B. β-Tetrahydronaphthylamin unter den gleichen Bedingungen noch Fieber bis zu 42,1° verursachen kann. Dazu kommt weiter das viel diskutierte Phänomen des gesteigerten Eiweißzerfalles, welches den infektiösen Fieberformen ebenfalls eine gewisse, wenn auch keine prinzipielle Sonderstellung gegenüber den übrigen Fiebergruppen verleiht (vgl. Grafe, Fr. Müller, Freund und

Grafe). Soweit die Abhängigkeit der verschiedenen Fieberformen von dem Füllungszustande der Glykogendepots der Leber in Frage kommt, bestehen nach Freund nur quantitative, nicht qualitative Unterschiede, die eine Abtrennung des aseptischen vom infektiösen Fieber nicht gestatten.

Es erschien uns wünschenswert, den Einfluß der Insulinvergiftung auf das infektiöse Fieber näher zu untersuchen. Wir wählten aus der Gruppe der Protozoenerkrankungen das Trypanosomenfieber, dessen Entstehung nach den erwähnten Untersuchungen auf eine Erregung des Wärmezentrums zurückgeht, und als Typus des bakteriellen Fiebers das Coli-Fieber.

Zur Infektion der Kaninchen wurde das Blut einer massenhaft Trypanosomen enthaltenden Maus intravenös injiziert. Es entwickelt sich innerhalb der ersten Tage nach der Infektion eine von Fieber begleitete Trypanosomen-Septikämie, die infolge der Interferenz sich rasch bildender spezifischer Antikörper wieder spontan abklingt, um nach einer längeren Periode zum Auftreten eines Rezidivs zu führen. Den Einfluß der Insulinvergiftung auf den Ablauf des Fiebers gibt die folgende Tabelle 11 als Beispiel wieder.

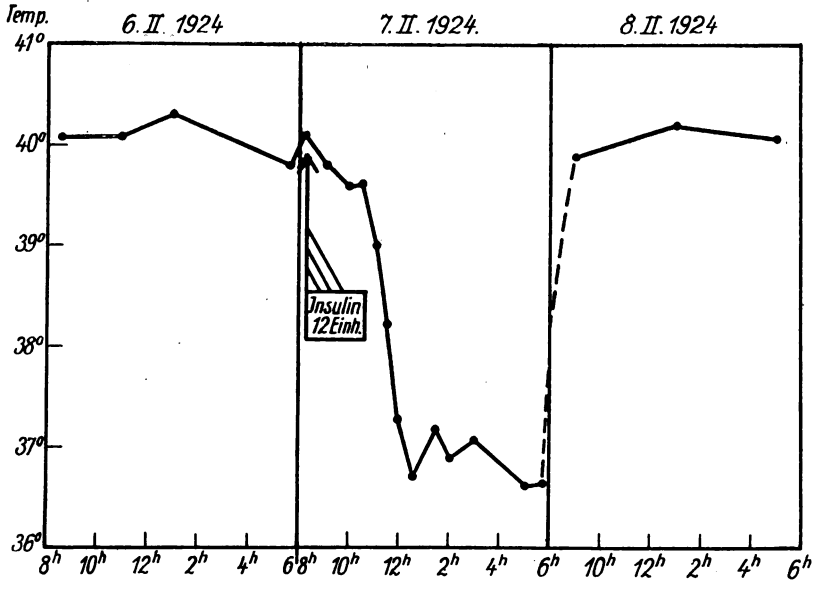
Tabelle 11.

Schwarzes Kaninchen, mit Trypanosoma Brucei intravenös infiziert.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
7. II.				
8h 30′	Insulin Bayer, 12 klinische Einheiten subkutan	40,1	0,128	—
9h 00′	—	39,8	0,124	—
9h 30′	—	39,5	0,102	—
10h 00′	—	39,6	0,097	—
10h 30′	—	39,6	0,086	—
11h 30′	—	38,4	0,061	Parese.
11h 45′	—	38,1	—	Krämpfe.
12h 00′	15 ccm 20%ige Glukoselösung intravenös	37,3	0,063	—
12h 30′	—	36,7	0,286	Erholt.
1h 00′	Glukose subkutan	37,1	—	Tier munter.
1h 30′	—	37,2	—	—
2h 00′	—	36,9	—	—
3h 00′	—	37,1	—	—
5h 00′	Glukose intravenös	36,6	0,245	Munter.
12h 00′	—	38,9	—	—
8. II.				
9h 00′	—	39,9	—	—
1h 00′	—	40,2	—	—
5h 00′	—	40,1	—	—

Nachdem das Tier bereits an 2 Vortagen zwischen 40,1° und 40,2° gefiebert hatte und auch am eigentlichen Versuchstage eine fieberhafte Temperatur von 40,1° aufwies, erhielt es 12 klinische Insulineinheiten subkutan. Bereits 1 Stunde nach der Insulinzufuhr beginnt zugleich mit fallendem Blutzuckerspiegel die Körpertemperatur abzusinken, sie ist nach einer weiteren Stunde gegenüber der fieberhaften Ausgangstemperatur von 40,1° um 1,7° auf 38,4° gefallen und stürzt mit der Ausbildung des hypoglykämischen Symptomenkomplexes schließlich bis auf 37,3°, also um 2,8° gegenüber dem Fieberwert vor der Insulininjektion ab. Obwohl das Tier sich unter dem Einfluß der jetzt erfolgenden Glukosezufuhr rasch erholt, sinkt in den nächsten Stunden bei klinisch normalem Befinden des Tieres die Körpertemperatur noch weiter bis schließlich 36,6° ab, um sich von da ab wieder langsam zu erheben. Noch 15 1/2 Stunden nach Beginn der Insulinbehandlung und noch 12 Stunden nach Kupierung des sogenannten hypoglykämischen Symptomenkomplexes hat das im übrigen längst wiederhergestellte Tier noch nicht seine Ausgangstemperatur wiedergewonnen. Erst im Verlaufe der Nacht bzw. am nächsten Tage ist der zum Fieber führende Mechanismus wieder hergestellt.

Die folgende Kurve veranschaulicht auch graphisch das tiefe Eingreifen des Insulins in den Wärmeregulationsmechanismus beim Trypanosomenfieber.



Kurve 1. Einfluß des Insulins auf die Fieberkurve bei Nagana.

Das Colifieber wurde nach den Vorschriften Kilians erzeugt. Etwa 1 l einer 3—4wöchigen Colibouillonkultur wird durch ein Mem-

branfilter keimfrei filtriert, der Filterrückstand wird im Achatmörser in möglichst wenig Glyzerin verrieben, und entsprechende Mengen werden alsdann in dem Bouillonfiltrat aufgeschwemmt. Als geeignete Fieberdosis erwies sich in unseren Vorversuchen 0,8 ccm Bakterienrückstand in Glyzerin, in 5 ccm Bouillonfiltrat verteilt, bei subkutaner Zufuhr. Hiernach trat beim Kaninchen Fieber bis maximal 41° auf, das durchschnittlich 36—48 Stunden, aber auch länger anhielt. Auch hier hebt die bei bereits bestehendem hohen Colifieber eingeleitete Insulinbehandlung die Fieberfähigkeit des infizierten Organismus vorübergehend auf. Auch hier fällt das Fieber mit dem absinkenden Blutzuckerniveau zunächst auf Normaltemperaturen ab, die schließlich auch in Untertemperaturen übergehen.

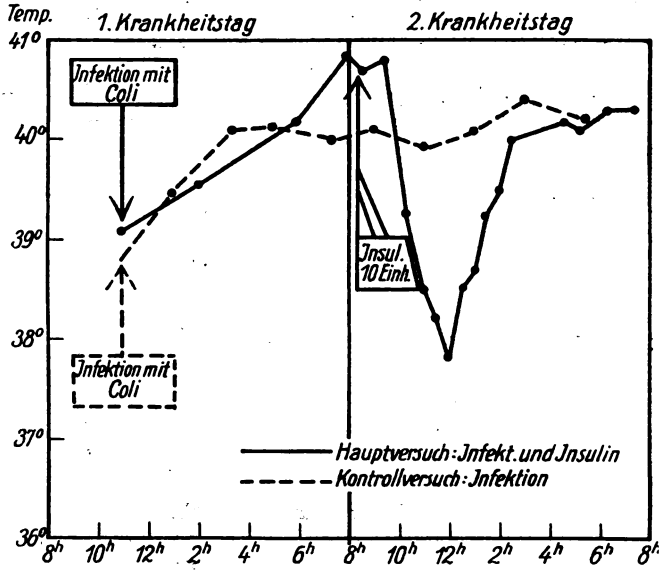
Tabelle 12.

Graues Kaninchen, mit Bact. coli infiziert.

Zeit	Behandlung	Temperatur in °	Blutzucker	Klinische Symptome
11. II.				
12h 00′	Coliinjektion	39,1	—	—
6h 00′	—	40,2	—	—
8h 00′	—	40,8	—	—
12. II.				
8h 00′	—	40,7	—	—
8h 15′	10 klinische Einheiten Insulin Bayer subkutan	—	0,116	—
9h 15′	—	40,8	0,075	—
9h 45′	—	40,1	0,069	—
10h 15′	—	39,2	0,047	—
10h 45′	—	38,6	—	—
11h 00′	5 ccm 20%ige Glukoselösung intravenös	38,5	0,054	Krämpfe.
11h 15′	—	38,2	—	Erholt.
11h 30′	—	38,2	—	—
11h 45′	10 ccm 20%ige Glukoselösung intravenös	—	—	—
12h 00′	—	37,8	—	—
12h 30′	Traubenzucker subkutan	38,5	—	—
1h 00′	—	38,7	—	—
1h 30′	—	39,2	0,210	—
2h 00′	—	39,5	—	—
2h 30′	—	40,0	—	—
4h 00′	—	39,4	—	—
4h 30′	—	40,2	—	—
5h 30′	—	40,3	—	—
7h 00′	—	40,3	—	—

$2^1/_2$ Stunden nach Insulinzufuhr von 10 klinischen Einheiten ist die fieberhafte Ausgangstemperatur von 40,7° auf 38,6°, also um 2,1° abgesunken. Die Körpertemperatur fällt dann noch weiter ab und erreicht nach weiteren $1^1/_4$ Stunden mit 37,8° ihren tiefsten Punkt. Unter dem Einfluß der Insulinvergiftung erfährt somit der durch den bakteriellen Infekt fiebernde Organismus eine Unterkühlung von maximal 2,9°. Nach Kupierung der Insulinvergiftung durch genügende Traubenzuckerzufuhr gewinnt erst allmählich nach vielen Stunden das Versuchstier seine Fieberfähigkeit zurück. Erst $8^1/_2$ Stunden nach Beginn der Insulinbehandlung sind die wärmeregulierenden Apparate soweit wiederhergestellt, daß das Tier sich wieder im Fieber befindet.

In der folgenden Kurve 2 ist der Ablauf des Colifiebers bei einem unbeeinflußten Kontrolltier und unter Insulinbehandlung kurvenmäßig dargestellt.



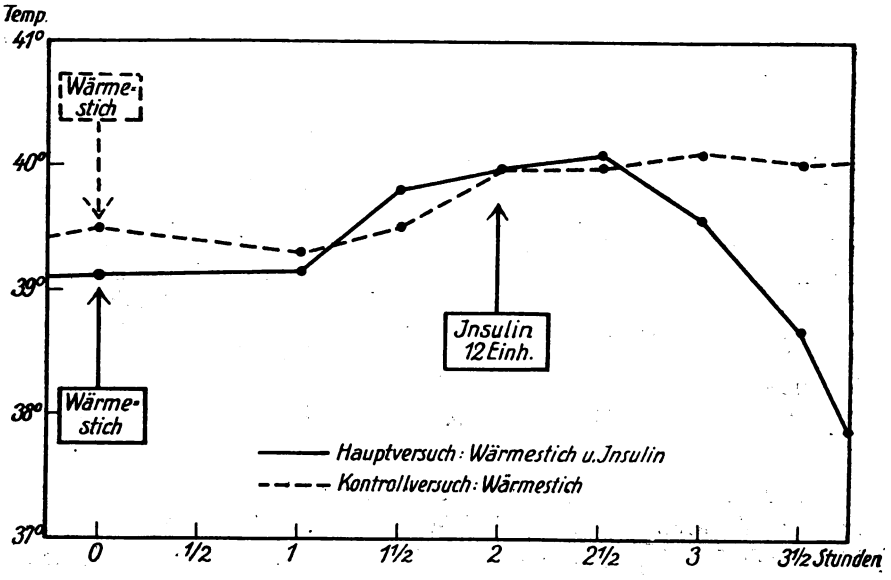
Kurve 2. Einfluß des Insulins auf das Colifieber.

C. Über den Einfluß des Insulins auf das Wärmestichfieber.

Auch das Wärmestichfieber kommt nicht allein durch Glykogenzerfall zustande; nach Schultze u. a. ist nach dem Wärmestich auch die Stickstoffausscheidung vermehrt. Immerhin war die Kupierung des Wärmestichfiebers durch den Insulinmechanismus von vornherein zu erwarten. Erfahrungsgemäß wirkt der Wärmestich nur beim gut genährten Tier, also bei gefülltem Glykogendepot der Leber, und der

Aufbrauch des Leberglykogens unter Insulineinwirkung schafft ähnliche Bedingungen wie beim Hungertier.

Dementsprechend können wir kurz auf die folgende Kurve 3 verweisen, welche in der Tat den Absturz des Wärmestichfiebers nach Insulinbehandlung im Vergleich zu dem kontinuierlichen Fieber des Kontrolltieres demonstriert. Die Ausführung des Wärmestichs geschah nach der Modifikation von Streerath.



Kurve 3. Einfluß des Insulins auf das Fieber nach Wärmestich.

Die Blutzuckerwerte nach dem Wärmestich beim normalen Kaninchen schwankten, ½stündlich festgestellt, zwischen 0,11—0,13%. Wir fanden also entsprechend den Erfahrungen von Naito und Morita beim Wärmestichfieber keine Erhöhung des Blutzuckerspiegels.

III.

Die vorangehenden Versuche ergeben übereinstimmend, daß dem Insulin eine starke, in den Wärmeregulationsmechanismus tief eingreifende, temperaturdämpfende und antipyretische Wirkung zukommt. Über den Mechanismus dieser Wirkung etwas genaueres zu sagen, erscheint noch verfrüht. Nach einer Richtung kann man wohl das Problem dieses Kühleffektes etwas einengen, nämlich daß hier eine Steigerung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung über den

Weg von Gefäßreaktionen eine ausschlaggebende Rolle nicht spielen dürfte. Dafür spricht die antifebrile Wirkung des Insulins gegenüber dem β-Tetrahydronaphthylaminfieber, das auch bei fortbestehender, hochgradigster Konstriktion der peripheren Gefäße zu tiefen Werten absinken kann. So spricht von vornherein, wie dies auch die in der Einleitung erwähnten Untersuchungen nahelegen, die Wahrscheinlichkeit dafür, daß die Kühlwirkung des Insulins in der Hauptsache auf einem Zusammenbrechen der chemischen Wärmeregulation und der sie aufrechterhaltenden Stoffwechselvorgänge beruht. Im einzelnen wird man sich den Mechanismus dieser Vorgänge aller Voraussicht nach sehr komplex vorzustellen haben.

Die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der peripheren Oxydationen infolge Kohlehydratverarmung nach einem Stadium der gesteigerten Kohlehydratverbrennung (Grafe und Büchner) legen vielleicht die Untersuchungen von L. Adler und Adler und Lipschütz nahe. Aus ihnen geht hervor, daß die Atmungsgeschwindigkeit von Muskelzellen durch den Pankreasextrakt winterschlafender Igel gehemmt wird und daß das Pankreasextrakt die Temperatur colifiebernder Kaninchen deutlich herabdrücken konnte. Adler schließt aus diesen Ergebnissen, daß die Auszüge aus dem Pankreas winterschlafender Igel »chininartig« die peripheren Verbrennungsvorgänge einschränken und stoffsparend wirken, und daß der gleiche Mechanismus zu einer Antipyrese gegenüber dem experimentellen Colifieber führt.

Der prompte Erfolg der Zuckerzufuhr auf die Insulinvergiftung spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß das Symptomenbild nach Insulin, also auch der Zusammenbruch der chemischen Wärmeregulation, maßgebend von der Zuckererschöpfung der Gewebe beherrscht wird, daß also nicht primär das Insulin, sondern das sekundäre Absinken der Gewebszuckerspannung unter einen kritischen Spiegel, die Glykatonie nach Macleod, den eigentlichen auslösenden Faktor darstellt.

Das Versagen des gesamten wärmeregulierenden Apparates wäre hiernach ein glykatonisches Phänomen. An jeder einzelnen Stelle der zum Wärmeregulationsmechanismus vereinigten Gewebskomplexe könnte das Absinken der Zuckerspannung die in den Wärmehaushalt eingeschalteten Funktionen erschüttern und zum Erlahmen bringen. An der Wärmeregulation sind nervöse Zentralapparate, efferente, die zentrale Regulationsimpulse vermittelnde Bahnen, die Stoffwechselvorgänge in den Erfolgsorganen, in den großen Drüsen des Abdomens, besonders der Leber, beteiligt, und dazu kommen weiter die hormonalen Wirkungen der endokrinen Drüsen (Thyreoidea, Nebennieren, Hypophyse, vgl. Hashimoto), deren engere Beziehungen zur Wärmeregulation Isenschmid in einem ausführlichen Referat nach dem bisherigen Stande unserer Kenntnisse erschöpfend ge-

zeichnet hat. Glykatonie des Wärmezentrums, Glykatonie der nervösen Bahnen, der Erfolgsorgane des innersekretorischen Apparates — auf der Basis dieser Kombinationen könnte die Wärmeregulation schließlich zusammenbrechen. Dabei ergeben sich Verknüpfungen, die uns das Absinken der Körpertemperatur und das Ausbleiben jeder Gegenregulation gegen die wachsende Unterkühlung noch klarer verständlich machen. Mit der Glykatonie des Wärmezentrums und seiner zur Peripherie ziehenden Bahnen hören die zentralen Impulse auf, die durch Steigerung kompensatorischer Stoffwechselvorgänge in den Erfolgsorganen die Wärmeproduktion gegenregulatorisch erhöhen, und mit dem Wegfall dieses zentralnervösen Mechanismus werden die in den Erfolgsorganen ablaufenden regeneratorischen Stoffwechselvorgänge, die schon infolge der lokalen Glykatonie beeinträchtigt sind, ihrer zentralen Anfachung beraubt. Es bedarf somit zur Erklärung des Erlahmens der Wärmebildung nicht der Laufbergerschen Hypothese, daß das Insulin neben der Verbrennung der Kohlehydrate zugleich den Aufbau der Kohlehydrate aus Fetten und Eiweiß blockiert. Diese Blockierung könnte bestehen, nur ist es nicht unmittelbar Insulin, sondern die Folgeerscheinung der Insulinwirkung, die Senkung der Zuckerspannung in den Zellen unter einen gewissen Schwellenwert, welche das Ausbleiben der kompensatorischen Stoffwechselvorgänge bewirkt.

Die hier geschilderten Befunde zeigen die engen Verknüpfungen zwischen der tierischen Wärme und dem Kohlehydratstoffwechsel der Gewebe. Sie erscheint im normalen und fiebernden Organismus gebunden an einen gewissen Schwellenwert der Zuckerkonzentration in den wärmeregulierenden Zellsystemen, die bei Unterschreitung dieses Schwellenwertes ihre Funktionen einstellen. Nicht die Höhe des Zuckerspiegels im Blute (vgl. Freund), wohl aber die Höhe der Zuckerspannung in den Geweben scheint eine der notwendigen Grundlagen für die Intaktheit der chemischen Wärmeregulation zu bilden. Sollte es statthaft sein, aus den Wirkungen der Insulinvergiftung entsprechende Rückschlüsse auf eine Anteilnahme des Pankreas an der normalen und pathologischen Wärmeregulation zu ziehen, so würde das den Kohlehydratstoffwechsel beherrschende Hormon der Bauchspeicheldrüse zugleich das wirksamste Kühlhormon des tierischen Organismus darstellen.

Literatur.

L. Adler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 159; Bd. 87, S. 406; 1921, Bd. 91, S. 110. — L. Adler und W. Lipschütz, Ebenda 1922, Bd. 95, S. 180. — Bang, Der Blutzucker 1913. — Citron und Leschke, Kongreß für inn. Med. 1913. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1913, Bd. 14, S. 379. — Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 436. — Cloetta und Wafer, Ebenda 1914, Bd. 75, S. 406; 1916, Bd. 79. — Collazo, Deutsche med. Wochenschrift 1923, Nr. 51. — Corral, Bioch. Zeitschr. 1918, Bd. 88, S. 101. — Frank, Stern und Nothmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.

1921, Bd. 24, Hft. 5/6. — H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 72, S. 304; Bd. 73, S. 276. — H. Freund und Marchand, Ebenda 1914, Bd. 76, S. 324. — Freund und Grafe, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916, Bd. 121, S. 36. Pflügers Arch. Bd. 168. — Freund, Über Wärmeregulation und Fieber. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 22, S. 77. — Grafe und Büchner, Deutsch. Archiv 1924, Bd. 144, Hft. 1/2, S. 67. — Hirsch und Rolly, Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 75, S. 264. — Harnack und Hochheim, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 25, S. 16. — Harnack und Schwegmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40, S. 151. — Isenschmid, Med. Klinik 1914, Nr. 7/8. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 85, S. 271. — Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1879, Bd. 38, S. 299. — Krehl, Fieber. Kongreß f. inn. Med. 1913. — Derselbe, Pathologische Physiologie 1920. — Lipschütz, Ztschr. f. phys. Chemie 1920, Bd. 109, Hft. 5. Pflügers Arch. 1821, Bd. 191, S. 1 u. 33. — Macleod, British Med. Journ. 1924, Jan. — H. H. Meyer, Fieber. Kongreß f. inn. Med. 1913. — R. Plaut, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 10, S. 296. — Pollak, Phys. u. Path. der Blutzuckerregulation. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923, Bd. 22. — Staub, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45/46; 1924, Nr. 2. — Stern, Virchows Arch. 1889, Bd. 115, S. 14. — Streerath, Arch. f. path. Anat. 1910, S. 195. — Toenissen, Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1923, Bd. 23.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg.

Untersuchungen über den Mechanismus der Kochsalzvergiftung.

I. Mitteilung: Die Bedeutung örtlicher osmotischer Vorgänge.

Von

Behrend Behrens.

(Mit 4 Abbildungen.)

(Eingegangen am 20. III. 1924.)

Es ist allgemein bekannt, daß selbst das Körperzellen gegenüber indifferenteste Neutralsalz, das Kochsalz, nicht nur auf die Zelle, sondern auch auf den ganzen Organismus, wenn es in Substanz oder in konzentrierten Lösungen zur Anwendung kommt, starke giftige Wirkungen entfalten kann. Besonders in der älteren Literatur finden sich ziemlich zahlreiche Berichte über Vergiftungen von Mensch und Tier durch die Aufnahme großer Kochsalzmengen (Literatur bei Kobert[1]); sogar als Selbstmordgift soll es in China eine Rolle spielen (s. Poulsson S. 354[2]).

Als Ursache dieser Giftwirkungen wird allgemein die sogenannte Salzwirkung angenommen, worunter die osmotischen Veränderungen verstanden werden, die Zellen bei der Berührung mit konzentrierten Salzlösungen erleiden. Gerade beim Kochsalz glaubt man diese physikalischen Eigenschaften eines Salzes in besonders reiner Form vor sich zu haben, während diese bei anderen Salzen durch die spezifischen Wirkungen ihrer Ionen mehr oder weniger verwischt werden.

Bei der Aufnahme von NaCl durch den Mund werden solche Salzwirkungen in erster Linie an den Schleimhäuten des Verdauungsapparates auftreten; da Kochsalz aber leicht resorbiert wird

1) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen (2) Bd. 2, S. 169.

2) Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie (3).

und damit der osmotische Druck des Blutes ansteigt, sind sie auch an allen anderen Geweben des Körpers zu erwarten.

In den Lehrbüchern der Pharmakologie und der Toxikologie wird als Todesursache nach peroraler Zufuhr von Kochsalz in Substanz oder konzentrierten Lösungen übereinstimmend die Austrocknung lebenswichtiger Organe durch den osmotischen Wasserentzug angenommen. Dagegen herrschen Unklarheit und Widerspruch über den Ort, nach dem hin die Wasserverschiebung stattfindet. Nach der Meinung der einen, die sich auf die Beobachtung entzündlicher Reizung der Magenschleimhaut und des Ergusses großer Flüssigkeitsmengen in den Magen-Darmkanal gründet, käme der Wasserverlust der Gewebe dadurch zustande, daß durch den Einstrom hypotonischer Flüssigkeit aus dem Blut in das Lumen des Verdauungskanals der osmotische Druck des Blutes ansteigt, und nun sekundär, wiederum auf Grund der osmotischen Druckunterschiede aus den Geweben Wasser ins Blut tritt. Dies scheint die Auffassung von Heinz und Haas[1]) zu sein, die sich jüngst mit der Frage der Kochsalzvergiftung experimentell beschäftigt haben; die beiden Verfasser finden zwar zunächst im Verlaufe der Vergiftung eines Huhnes mit Kochsalz eine Blutverdünnung, gegen Ende aber, wie sie offenbar erwartet haben, eine Eindickung.

Allgemeiner angenommen und besser begründet, scheint aber die andere Auffassung zu sein, nach der die Gewebswirkung unmittelbar durch den infolge von Kochsalzresorption gesteigerten osmotischen Druck bedingt wird, während den Veränderungen im Magen-Darmkanal keine entscheidende Bedeutung zugemessen wird. Für diese Annahme sprechen vor allem Versuche, nach denen NaCl und viele andere Salze, sowie andere Stoffe ohne ausgesprochene chemische Affinitäten ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie die Kochsalzfütterung, wenn sie intravenös eingespritzt werden (Münzer[2]), Müller[3]), Falk[4]), Hermanns[5])).

Manche Beobachtungen, wie die wiederholt beschriebenen Krämpfe und Lähmungserscheinungen (Hermanns[5]), Müller[3]), Falk[4]), Guttmann[6]), Limbourg[7])), dann der mitunter recht akute Verlauf der

1) Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 565.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898, Bd. 41, S. 74.
3) Dissertation Marburg 1872.
4) Arch. f. path. Anat. u. Phys. Bd. 56, S. 11.
5) Dissertation Marburg 1872.
6) Berl. Klin. Wochenschr. 1865, S. 368.
7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 24, S. 346.

NaCl-Vergiftung lassen Zweifel daran auftauchen, ob wir berechtigt sind, in der osmotischen Wirkung des Kochsalzes eine restlose Erklärung für die große Giftigkeit zu erblicken. Es wäre denkbar, daß durch die enorme Vermehrung der Na-Ionen eine Störung im physiologischen Kationengleichgewicht zustande käme, daß also eine »Natriumvergiftung« mit im Spiele wäre, wie man ja auch von einer Kalium- oder einer Calciumvergiftung spricht, wenn eine Verschiebung nach dieser oder jener Seite erfolgt.

Schließlich erscheint es als durchaus möglich, daß die Zufuhr von Kochsalz zu einer Verschiebung des Basensäuregleichgewichtes im Organismus führt. So wäre daran zu denken, daß bei der Gegenwart hoher Kochsalzkonzentration die Dissoziation der Magensalzsäure so stark zurückgedrängt wird, daß erhebliche Mengen von molekularem Chlorwasserstoff auftreten. Damit wäre ein Zustand geschaffen, wie er für die Fluorwasserstoffvergiftung von Hermann Wieland und Kurtzahn[1]) eingehend erörtert worden ist: Die für H-Ionen undurchgängige Magenschleimhaut läßt die undissoziierten Moleküle des Halogenwasserstoffs leicht durchtreten; im Gewebe oder Blut, wo die Bedingungen gegeben sind, tritt der Zerfall in die Ionen und damit die Säurevergiftung ein.

Andere Möglichkeiten sollen an dieser Stelle nicht erörtert werden.

Eine erneute Untersuchung über den Mechanismus der Kochsalzvergiftung erscheint wegen der angedeuteten Unklarheiten dringend erwünscht, zumal aus einer Klärung dieses Grenzfalles der Kochsalzwirkung auch ein Einblick in die physiologische Bedeutung dieses wichtigen Nahrungs- und Körperbestandteiles erhofft werden konnte. Um meinen Untersuchungen eine sichere Grundlage zu geben, habe ich mich in diesem 1. Teil nur mit der Grundfrage beschäftigt, ob der Tod nach peroraler Zufuhr von Kochsalz eine Folge der Gegenwart des Salzes im Lumen des Magendarmkanals ist oder durch die Aufnahme dieses Stoffes in die Blutbahn bedingt wird.

Eine örtliche Schädigung durch Kochsalz müßte in Analogie der Versuche an Einzelzellen um so schwerer verlaufen, je höher die Konzentration der Lösung ist. Bei einer Schädigung durch Resorption wäre dagegen zu erwarten, daß mittlere Konzentrationen wirksamer sind als die höchsten, weil bei diesen der hohe osmotische Druck ein Resorptionshindernis darstellt, das erst allmählich — durch Verdünnung mit Darmsaft — überwunden wird. Es galt demnach

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 97, S. 489.

zu prüfen, wie groß die Giftigkeit von Kochsalz, d. h. die tödliche Dosis ist, wenn man Lösungen verschiedener Konzentration in den Magen bringt oder innerhalb welcher Zeit ein und dieselbe Kochsalzmenge den Tod des Versuchstiers herbeiführt, wenn sie zusammen mit wechselnder Wassermenge einverleibt wird.

Methodik.

Die Wahl der Tierart für derartige Versuche machte zunächst große Schwierigkeiten. Hund und Katze mußten für derartige Versuche ihres hohen Preises wegen von vornherein ausscheiden. Auch pflegen diese Tiere leicht Unerwünschtes durch Erbrechen wieder zu entleeren. Kaninchen haben, ebenso wie Meerschweinchen, meist einen vollen Magen und sind schon deshalb ungeeignet. Dagegen zeigte sich, daß die weiße Maus für derartige Versuche sehr gut geeignet ist. Abgesehen von ihrer Billigkeit bietet die Maus als Versuchstier noch weitere Vorteile: nach 1 Stunde ist der Mausemagen bereits leer, die Maus kann nicht erbrechen, und dabei ist der Magen ausgewachsener Tiere groß genug, um etwa 1,5 ccm bequem aufnehmen zu können. Die einzige Schwierigkeit, nämlich die, gemessene Mengen einer Flüssigkeit gewaltsam in den Magen zu bringen, wurde mit unerwartet geringer Mühe überwunden. Es zeigte sich nämlich, daß die Schlundsondierung bei der Maus trotz der kleinen Verhältnisse ziemlich leicht auszuführen ist. Das Verfahren soll eingehend beschrieben werden, da es sicher für eine allgemeinere Anwendung geeignet ist.

Man muß sich natürlich klar sein, daß bei den immerhin recht zarten Geweben einer Maus jedes brüske Vorgehen vermieden werden muß. Als

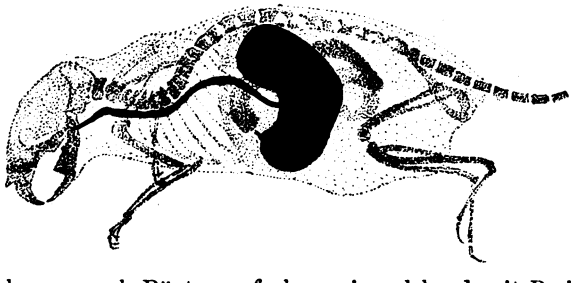


Abb. 1. Zeichnung nach Röntgenaufnahme einer lebend mit Bariumsulfatauf-schwemmung durch die Schlundsonde gefütterten Maus. Nach Tötung wurde der Ösophagus durch Druck auf den Magen ebenfalls gefüllt.

Hohlsonde habe ich nach einigen Versuchen eine starre Nickelkanüle von 7 cm Länge und $^3/_4$ mm Dicke als allein geeignet gefunden. Das Ende

der Kanüle wird durch ein Tröpfchen Weichlot verschlossen, kugelförmig abgerundet und geglättet. Etwas oberhalb des Endes wird seitlich eine kleine Öffnung eingefeilt.

Bei dem Einführen der Sonde ist zu bedenken, daß, wie aus Abb. 1[1]) hervorgeht, der Ösophagus verschiedene, in der Hauptsache durch den den kleinen Säugetieren eigentümlichen Knick der Halswirbelsäule bedingte Biegungen macht, denen entsprechend die Richtung der Kanüle beim Einführen geändert werden muß, wie dies in Abb. 2 halbschematisch dargestellt ist. Die erste Richtung (I) ist nötig, um hinter die Zunge und richtig in den Schlund zu kommen. Es gelingt dies meist ohne Schwierigkeiten. Selten kommt es vor, daß man hierbei die Trachea komprimiert und das Tier zu ersticken droht. Auch die zweite Strecke des Ösophagus zu passieren (Richtung II) gelingt fast immer. Anders ist es mit dem

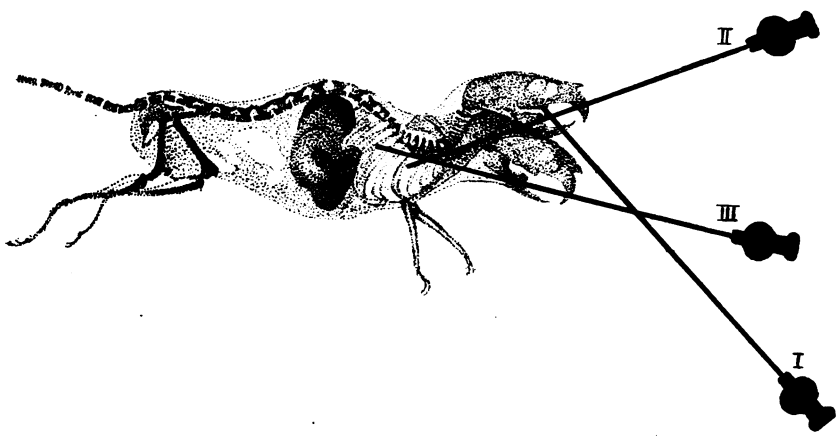


Abb. 2. Halbschematisch nach Röntgenaufnahmen.

letzten Teil (Richtung III); hier ist es nicht immer leicht, die Durchtrittsstelle des Ösophagus durch das Zwerchfell zu finden; sie liegt etwas nach hinten gegen die Wirbelsäule zu, hieraus ergibt sich die 3. Richtungsänderung. Die Durchtrittsstelle muß man mit vorsichtigen, tastenden Bewegungen zu erreichen suchen. Durch richtiges Halten des Tieres kann man sich das Auffinden ganz wesentlich erleichtern. Wenn man (s. Abb. 3), das Tier im Nacken mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand faßt und den Schwanz mit dem Ringfinger gegen den Daumenballen drückt, so kann man durch Zug am Schwanz die Wirbelsäule strecken, wodurch der Halsknick kleiner wird, die Richtung III kann dann, besonders bei alten Mäusen, weniger von der 2. Richtung abweichen. Es bestehen, wie auch nicht anders zu erwarten, große Verschiedenheiten. Störend wirkt bisweilen, daß die Mäuse bei Abwehrbewegungen mit den Vorderpfoten die Kanüle umklammern; man hilft sich dagegen, indem man die Hautfalte, mit der

1) Die Anfertigung der Röntgenaufnahmen wurde mir von Herrn Geheimrat Matthes in dankenswerter Weise ermöglicht.

man das Tier im Nacken faßt, so groß nimmt, daß es gehindert ist, bis zur Kanüle zu langen. Im Anfang kam es manchmal, besonders an der

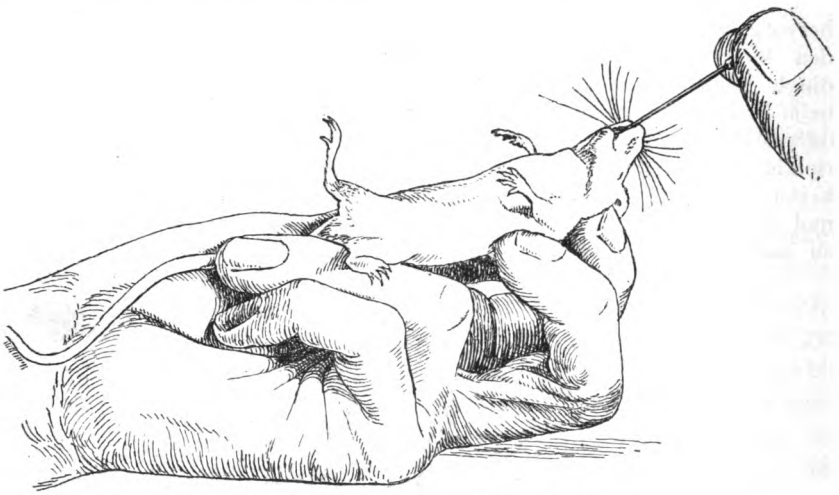


Abb. 3. Die Sonde liegt im Magen.

Durchtrittsstelle durch das Zwerchfell, vor, daß durch eine ungeschickte Bewegung der Ösophagus perforiert wurde. Ich setzte deshalb der zu injizierenden Lösung etwas Bariumsulfat zu und kontrollierte die gestorbenen Mäuse durch Feststellung dieses Stoffes in dem Magen oder Darm und das Fehlen desselben in der freien Bauchhöhle bei der Sektion. Bei einiger Übung ist diese Vorsichtsmaßregel nicht mehr notwendig. Um einen ungefähren Anhalt zu haben, wann die Richtungsänderungen vorzunehmen sind, — es ist natürlich bei den einzelnen Mäusen etwas verschieden —, befinden sich an meiner Sonde, von der Spitze aus gemessen, je eine Marke bei 3,2 und 4,5 cm. Die vordere Marke zeigt an, wann ungefähr Übergang von Richtung II zu Richtung III stattfinden muß, die andere Marke, wann die Sonde sicher im Magen liegt. Dies kann man auch durch einen leichten Druck auf die Magengegend mit dem Finger sehr gut feststellen.

Bei der Injektion ist darauf zu achten, daß der Inhalt der Kanüle keine Ursache zu Ungenauigkeiten gibt; deshalb wurde in der Regel die Sonde mit angeschlossener, gefüllter Spritze eingeführt, ein Verfahren, das etwas schwieriger ist als die Sondierung mit der Kanüle allein.

Auf diese Weise habe ich gegen 500 Mäuse sondiert. Zuletzt ist mir in weniger wie 1% der Fälle die Sondierung nicht geglückt. Auch wiederholtes Einführen der Sonde gelingt ohne Schwierigkeit und wird anstandslos vertragen. Für Versuche zu einer anderen Fragestellung habe ich z. B. bei derselben Maus die Sondierung des Magens mit Fütterung mehr als 50 Tage lang täglich ausgeführt.

Versuche.

Gruppen von mindestens zehn, möglichst gleichen, 2 Stunden nüchternen Mäusen, im Gewicht von 16—19 g, wurden wechselnde Mengen einer 2-, 3-, 4- und 5molaren Kochsalzlösung mit einer Tuberkulinspritze, die in $^1/_{50}$ ccm geteilt war, in den Magen gebracht. Die Tiere wurden dann, ohne daß ihnen Zugang zu Futter und Wasser möglich war, beobachtet. Sie zeigen gleich nach der Injektion, sobald sie sich von dem Eingriff erholt haben, was nach wenigen Sekunden der Fall ist, völlig normales Verhalten. Nach einiger Zeit stellt sich dann ausgesprochene Schläfrigkeit ein, die Tiere sitzen zusammengekauert in einer Ecke. In diesem Stadium ist bei den Tieren ein großes Durstgefühl vorhanden; läßt man den Tieren die Möglichkeit, Wasser zu trinken, so werden in kurzer Zeit von ihnen Mengen über 1 ccm aufgenommen. Im weiteren Verlauf der Vergiftung werden die Tiere zusehends matter, sie sind bald nicht mehr befähigt, sich fortzubewegen oder sich aus der Rückenlage wieder aufzurichten. Die anfangs beschleunigte Atmung wird langsamer. In dieser Zeit können wir nun, etwa in 20% der Fälle, krampfartige Zustände beobachten, ähnlich wie dies bei anderen Tierarten nach Kochsalzgaben beschrieben ist. Diese krampfartigen Erscheinungen sind um so heftiger, je früher sie auftreten, und je weniger das Tier sonst schon mitgenommen erscheint. Plötzlich beginnt ein solches Tier, das sich bis dahin völlig ruhig verhalten hatte, in die Höhe zu springen, mitunter mehrere Zentimeter hoch, indem es froschähnlich beide Hinterbeine gleichzeitig streckt. Diese springenden Bewegungen wiederholen sich in rascher Folge, bis schließlich das Tier mit stark gesteigerter Atmung wieder zur Ruhe kommt. Es dauert jedoch meist nicht lange, und ein neuer Anfall beginnt. Auffällig ist, daß durch den geringsten sensiblen Reiz ein Anfall auszulösen ist; besonders die leiseste Berührung in der Gegend der Schwanzwurzel wird fast immer prompt mit einem Anfall beantwortet. Durch die Anfälle wird das Tier zusehends matter, und es dauert meist nicht lange, bis — anscheinend durch Atemlähmung — der Tod eintritt; mitunter ist dabei das Auftreten eines Opisthotonus zu beobachten. Diese krampfartigen Erscheinungen sind wohl das auffälligste an dem ganzen Vergiftungsbild, ihre Form ist ganz charakteristisch. Gleiche Erscheinungen sind von Hermann Wieland[1]), sowie von Pfeiffer[2]) bei schnellem Erwärmen abgekühlter

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1922, Bd. 92, S. 133.
2) Zeitschr. f. ges. exp. Med. 1922, Bd. 29, S. 75.

Mäuse beschrieben worden. Auch Mäuse, die in einer Atmosphäre von 30% CO_2 und 70% O_2 längere Zeit geatmet haben, zeigen, sobald man sie wieder in eine normale Atmosphäre bringt, diese hüpfenden Bewegungen. Ob diesen Krämpfen eine gemeinsame Ursache zugrunde liegt und welcher Art dieselbe ist, bedürfte einer eingehenden Untersuchung.

In einigen Fällen habe ich, manchmal schon ziemlich lange vor Eintreten des Todes eine kreideartige Trübung der Augen beobachtet. Es handelte sich nicht um eine Linsentrübung, wie sie beim Frosch als Kochsalzstar beschrieben ist, sondern um eine Trübung der Hornhaut.

Die Sektion der gestorbenen Tiere zeigte außer einer starken Füllung des Magens und Darmes mit Flüssigkeit nichts besonderes.

Die Ergebnisse der Versuche zeigt die folgende Darstellung. Die Kurven geben an, wieviel Prozent der Tiere bei der Vergiftung mit einer bestimmten Dosis Kochsalz in der entsprechenden Konzentration eingegangen sind; die den einzelnen Punkten beigefügten Ziffern bedeuten die Anzahl der Versuche, aus der die Prozentwerte berechnet sind.

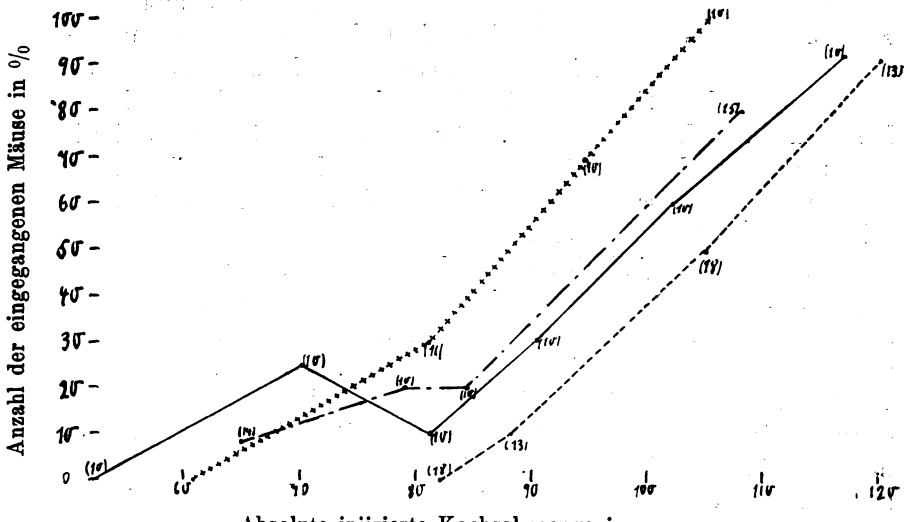


Abb. 4. —— 2 m-Lösung, +++++ 3 m-Lösung, ·—·—· 4 m-Lösung, ----- 5 m-Lösung.

Es ist ohne weiteres zu erkennen, daß die 5 m-Lösung weniger giftig ist, als die verdünnteren. Während nämlich bei der 3 m-Lö-

sung bei 105 mg keine Überlebenden mehr zu verzeichnen sind, finden wir bei der 5 m-Lösung noch bei 120 mg beinahe 10%.

Der Unterschied ist nicht groß, liegt aber immerhin über der Fehlergrenze der Abmessung. Deutlicher erwiesen wird die Tatsache einer geringeren Giftigkeit der höher konzentrierten Lösung durch Versuche, in denen der zeitliche Verlauf der Vergiftung mit tödlicher Kochsalzgabe als Maßstab der Giftigkeit gewählt wurde.

Es wurden zwölf Mäuse von etwa gleichem Körpergewicht ausgesucht. Sechs erhielten durch die Schlundsonde 0,36 ccm einer 5 m-Kochsalzlösung, die anderen sechs die doppelte Menge derselben mit der gleichen Menge destillierten Wassers verdünnten, also einer 2,5 m-Lösung; die Tiere beider Gruppen demnach je 105 mg Kochsalz. Das Ergebnis dieses Versuches zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 1.

5 m-Kochsalzlösung injizierte Menge 0,36 ccm = 105 mg NaCl			2,5 m-Kochsalzlösung injizierte Menge 0,72 ccm = 105 mg NaCl		
Maus Nr.	Gewicht der Maus in g	Eingegangen nach	Maus Nr.	Gewicht der Maus in g	Eingegangen nach
1a	16,5	3 Stund. 30 Min.	1b	17,0	— Stund. 30 Min.
2a	15,5	9 » 15 »	2b	16,5	— » 40 »
3a	17,0	9 » 15 »	3b	16,5	2 » 40 »
4a	15,0	etwa 18 Stund.	4b	18,5	2 » 50 »
5a	16,0	überlebt	5b	18,0	3 » 40 »
6a	17,0	»	6b	16,0	9 » — »

Dieser Versuch läßt die stärkere Wirksamkeit der schwächeren Kochsalzlösung klar erkennen: Zu einer Zeit, wo die damit behandelten Tiere schon alle eingegangen waren, ist bei der anderen Gruppe, der das Salz in 5 m-Lösung verabfolgt war, erst ein Todesfall zu verzeichnen, und zwei dieser Tiere haben den Eingriff sogar überlebt.

Gegen diese Versuche ließe sich nun der Einwand erheben, daß bei stärkerer Füllung des Magens durch die Einführung größerer Flüssigkeitsmengen der Übertritt in den Darm und damit die Resorption rascher erfolgen, als wenn die Gaben in höherer Konzentration, also in kleineren Raummengen verabreicht werden. Es wäre auch daran zu denken, daß der reflektorische Pylorusverschluß, der bei den Tierarten, die nicht erbrechen, eine wirksame Schutzmaßnahme

gegen perorale Vergiftung darstellt (Hatcher und Weiß[1]), durch eine höhere Kochsalzkonzentration in stärkerem Maße oder für längere Zeit bewirkt wird.

Um diesen Einwand auszuschalten, wurden Versuchsreihen angestellt, in denen eine bestimmte Kochsalzmenge, aber in wechselnder Konzentration, Mäusen unmittelbar ins Duodenum eingespritzt wurde.

Ausgewachsenen Mäusen wurde in leichter Äthernarkose der vorher rasierte Bauch in der Längsrichtung eröffnet; dann wurde der Pylorus unter der Leber vorsichtig mit einer Pinzette hervorgezogen und mit einem Faden abgebunden. Es wurde nun mit einer feinen Nadel die Kochsalzlösung in das Duodenum injiziert. Nachdem auch die Injektionsstelle am Darm, um ein Austreten von Flüssigkeit in die Bauchhöhle sicher zu vermeiden, abgebunden war, wurde die Bauchwunde mit einer Naht sorgfältig geschlossen. Der ganze Eingriff dauerte etwa 10 Minuten. Es wurden nur die Versuche verwandt, in denen keine wesentlichen Blutungen auftraten und bei denen die Tiere spätestens 3 Minuten nach Beendigung der Äthereinatmung sich aus der Rückenlage aufrichteten. Über die Ergebnisse dieser Versuche unterrichtet die folgende Tabelle.

Tabelle 2.

Giftigkeit von Kochsalz bei Einspritzung ins Duodenum.

5 m-Kochsalzlösung injizierte Menge 0,36 ccm = 105 mg NaCl			2,5 m-Kochsalzlösung injizierte Menge 0,72 ccm = 105 mg NaCl		
Maus Nr.	Gewicht der Maus in g	Eingegangen nach	Maus Nr.	Gewicht der Maus in g	Eingegangen nach
1a	17,8	1 Stund. 28 Min.	1b	19,1	1 Stund. 10 Min.
2a	15,3	1 » 7 »	2b	15,4	— » 47 »
3a	19,3	1 » 4 »	3b	16,6	— » 41 »
4a	16 3	1 » 4 »	4b	17,7	— » 39 »

Wenn wir diese Ergebnisse mit denen der Tabelle 1 vergleichen, so fällt vor allem die viel raschere Wirkung bei der Injektion in den Darm auf. Diesen Unterschied kann man sicher nicht als eine Folge des operativen Eingriffs betrachten, denn Tiere, denen nur der Pylorus unterbunden, aber nichts in den Darm injiziert worden war, zeigen kein abnormes Verhalten und überleben den Eingriff viele Stunden. Da nun bei diesem rascheren Ablauf der Vergiftung die zeitlichen Unterschiede nicht sehr groß sind, habe ich den Versuch mit einer kleineren NaCl-Menge wiederholt (Tabelle 3).

1) The Journ. of Pharmac. and Exp. Therap. 1923, Bd. 22, S. 145.

Tabelle 3.

Giftigkeit des Kochsalzes nach Einspritzung ins Duodenum.

	50 mg NaCl injiziert in ccm Wasser			
	1 (5%)	0,5 (10%)	0,35 (20%)	0.20 (25%)
Tod der Tiere nach Min.	165	50	56	130
	236	78	86	130

Hier sind die Unterschiede sehr viel deutlicher: In 10—20%iger Lösung wirkt Kochsalz viel rascher als in 25 (und 5)%iger. Zum Vergleich mit den oben mitgeteilten Versuchen sei bemerkt, daß eine 25%ige Kochsalzlösung etwa 4,3-molar ist.

Anschließend seien noch einige Versuche erwähnt, bei denen Kochsalzlösung (100 mg in 0,3 ccm Wasser) nach Abbinden des Pylorus, statt in den Darm, in den Magen injiziert wurde. Diese Tiere überlebten sehr lange und zeigten erst nach etwa 7 Stunden Störungen, zu einer Zeit, in der Kontrolltiere, denen nur der Pylorus unterbunden war, ebenfalls Veränderungen aufwiesen. Tiere, denen dieselbe Kochsalzmenge in den Darm eingebracht war, waren bereits nach 1 Stunde eingegangen. Das Ergebnis dieser Versuche ist deshalb von Bedeutung, weil damit jede Hypothese hinfällig wird, die Vorgänge im Magen, sei es osmotischer oder anderer Art, mit dem Tod nach Kochsalzzufuhr zu verknüpfen sucht.

Das Verhalten der Blutkonzentration bei peroraler Kochsalzzufuhr.

Als eindeutiges Ergebnis unserer Versuche läßt sich feststellen, daß bei der akuten Kochsalzvergiftung, die lokalen osmotischen Wirkungen nicht das wesentliche sind. Daß Kochsalz in der Tat in das Blut resorbiert wird, zeigen Versuche, in denen die Konzentration des Blutes durch Zählung der roten Blutkörperchen im Verlauf der peroralen Kochsalzvergiftung verfolgt wurde. Von Mäusen, die mit Kochsalz vergiftet worden waren, ist schwer genügend Blut zur Blutkörperzählung zu gewinnen; die folgenden Versuche sind deshalb an Kaninchen angestellt, denen größere Kochsalzmengen mit wenig Wasser in den Magen eingeflößt wurden. Die Zählung der Zellen erfolgte nach der Bürkerschen Methode (es wurden je 320 Quadrate ausgezählt). Die Versuche sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 4.

Verhalten der Blutkörperzahl nach peroraler Kochsalzvergiftung.

Kaninchen Nr.	Körpergewicht in g	Erythrocytenzahl vor der Kochsalzzufuhr (Millionen in 1 cmm)	Blutentnahme aus	Zeit nach der Kochsalzgabe Std.	Zeit nach der Kochsalzgabe Min.	Erythrocytenzahl nach Kochsalzzufuhr (Millionen in 1 cmm)	Blutentnahme aus	Bemerkungen
1	2200	4,9	Ohrvene	5	—	5,1	Halsvene	8,7 g NaCl in 50 ccm Wasser. Tier am nächsten Tage tod.
				8	—	4,45	»	
4b	3200	4,3	Carotis	2	32	3,95	Herz	20 g NaCl in 100 ccm Wasser. Tod nach 2 Stunden 32 Minuten.
6	2200	4,54	»	5	—	4,65	Carotis	8,7 g NaCl in 50 ccm Wasser. Tier starb durch Unfall.
				7	—	4,3	»	
7	1600	4,5	»	3	—	4,3	»	10 g NaCl in 100 ccm Wasser. Tod nach 3 Stunden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im Verlauf der akuten tödlichen Kochsalzvergiftung regelmäßig eine relative Verminderung der roten Blutkörperchen, also eine Verdünnung des Blutes, eine Hydrämie eintritt. Eine Eindickung des Blutes, wie sie von Heinz und Haas in einem Versuch am Huhn gefunden worden ist, habe ich nie feststellen können. Das Auftreten der Hydrämie spricht entschieden dagegen, daß eine Wasserverschiebung aus dem Blut in das Darmlumen in wesentlichem Umfang stattfindet, da diese ja, wenn sie sich überhaupt am Blute bemerkbar macht, mit einer Wasserverarmung des Blutes, einem Anstieg der Erythrocytenwerte einhergehen müßte. Die beobachtete Konzentrationsänderung des Blutes läßt im Gegenteil keinen anderen Schluß zu als den, daß größere Kochsalzmengen in das Blut resorbiert wurden. Ob nun der hierdurch bedingte Wasserentzug die Todesursache ist, läßt sich schlecht beurteilen, da wir weder den Grad der Gewebsaustrocknung kennen, noch wissen, welcher Wassergehalt für die Tätigkeit lebenswichtiger Zellen notwendig ist.

Zusammenfassung.

Untersuchungen an Mäusen haben ergeben, daß peroral zugeführtes Kochsalz in mittleren Konzentrationen giftiger ist als in höheren. Diese Feststellung gilt auch dann, wenn man die Kochsalzlösung statt in den Magen, unmittelbar in das Duodenum bringt. Wird der Pylorus unterbunden, so wirkt in den Magen gebrachtes Kochsalz, wenn überhaupt, viel weniger giftig. Bei Kaninchen tritt im Verlauf der Kochsalzvergiftung eine deutliche Hydrämie ein.

Aus diesen Befunden wird geschlossen, daß bei der akuten Kochsalzvergiftung den örtlichen osmotischen Störungen (Flüssigkeitserguß in den Magen-Darmkanal, gastro-enteritischen Veränderungen) keine entscheidende Bedeutung zukommt, sondern daß die Vergiftungserscheinungen und der Tod nach peroraler Kochsalzzufuhr mit der Aufnahme des Salzes ins Blut zusammenhängen.

Ein Verfahren, Mäusen durch die Schlundsonde abgemessene Flüssigkeitsmengen in den Magen zu bringen, wird eingehend beschrieben.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Quantitative Messungen der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich und nach Vergiftungen.

Von

Kenmatsu Shimidzu.

(Mit 9 Kurven.)

(Eingegangen am 2. IV. 1924.)

Aus den Untersuchungen der letzten Jahre [1]) ergibt sich mit Sicherheit, daß an der Überschwemmung des Blutes mit Zucker, die dem Stich in den Boden des 4. Ventrikels und der Einspritzung mancher Gifte, wie Coffein, Morphin, Strychnin folgt, eine Mehrsekretion von Adrenalin entscheidenden Anteil hat. Da sich nicht alle Forscher, die die Frage der Adrenalinsekretion untersuchten, dieser Ansicht angeschlossen haben und da gerade die Forscher, die die meisten Auswertungen der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich oder unter dem Einfluß der zuckerstichartig erregenden Gifte vorgenommen haben, der Adrenalinausschüttung eine geringe Bedeutung für das Zustandekommen der Glykogenolyse beimessen, schien es erwünscht, daß durch weitere quantitative Ausmessungen der Adrenalinausschüttung nach jenen Eingriffen neue Beiträge zur endgültigen Entscheidung der Frage geliefert werden.

Schließlich sind auch aus folgendem Grunde neue Versuche erwünscht. Fast alle quantitativen Bestimmungen der Adrenalinsekretion nach dem Zuckerstich und den hier in Betracht kommenden Giften wurden an Fleischfressern vorgenommen, während die quantitativen Beziehungen zwischen einer Adrenalinmehrsekretion in das Blut und dem Zuckerstoffwechsel nur bei Kaninchen genau festgelegt

1) Siehe die Zusammenfassung von P. Trendelenburg. Die Adrenalinsekretion unter normalen und gestörten Bedingungen. Ergebnisse der Physiologie 1923, Bd. 21, Abt. II, S. 499.

sind. Kürzlich wurde nämlich durch Trendelenburg[1]) erneut bestimmt, wieviel Adrenalin dauernd in die Blutbahn der Kaninchen eingeführt werden muß, damit eben innerhalb 1 Stunde eine deutliche Blutzuckervermehrung oder der Übertritt von Zucker in den Harn erfolgt. Durch den Vergleich mit diesen Ergebnissen muß sich die Frage, welchen Anteil die Adrenalinausschüttung an der Glykogenolyse hat, sicher entscheiden lassen, sofern es gelingt, die durch die verschiedenen Eingriffe beim Kaninchen ausgelöste Mehrsekretion genau zu bestimmen.

Methodik.

Die meisten Bestimmungen der aus den Nebennieren abfließenden Adrenalinmengen wurden derart vorgenommen, daß nach einem Bauchschnitt die Menge des aus den Nebennierenvenen abströmenden Blutes und mit irgend einer geeigneten Methode dessen Adrenalingehalt gemessen wurde. Bei diesem Verfahren wirkt der Umstand komplizierend, daß der operative Eingriff an sich schon adrenalinausschüttend wirksam ist, zum Teil durch die schwer vermeidbare Abkühlung der Versuchstiere, besonders aber durch sensible Reize. Daß gerade letztere das Nebennierenmark zu einer kräftigen Mehrabgabe von Adrenalin erregen können, wurde wieder ganz neuerdings in zahlreichen Versuchen von Kodama[2]) gezeigt: er beobachtete z. B., daß im Durchschnitt seiner vielen Versuche an Katzen während der faradischen Reizung sensibler Nerven über doppelt soviel Adrenalin aus den Nebennieren ausgeworfen wurde als wie in den reizfreien Vorperioden. Aus diesen Gründen nahm ich von all den Methoden Abstand, bei denen die Adrenalinauswertung mit größeren operativen Eingriffen verbunden ist.

Als unblutige Methoden der Messung der Adrenalinabgabe kamen in Betracht: Die Beobachtung der Pupille nach vorheriger Herausnahme des obersten Halsganglions (Meltzer[3])), wodurch bekanntlich die Iris außerordentlich adrenalinempfindlich wird und zweitens die Zählung der Frequenz des entnervten Herzens (nach Cannon und Mitarbeitern[4])).

Wegen der größeren Einfachheit der vorbereitenden Operation verwandte ich nur die erste der beiden Methoden, die schon häufig zum qualitativen Nachweis einer Adrenalinmehrsekretion verwandt wurde, bisher aber kaum für genauere quantitative Bestimmungen herangezogen wurde.

In der bisher üblichen Form litt das Verfahren an einer gewissen Unsicherheit dadurch, daß die Erweiterung der Pupille des Auges, das des

---

1) P. Trendelenburg, Über den Anteil der Adrenalinsekretion an der Zuckerstichwirkung. Archiv f. d. ges. Physiologie 1923, Bd. 201, S. 39.

2) S. Kodama, Effect of stimulation of the sensory nerves upon the rate of liberation of epinephrine from the suprarenal glands. Tohoku Journal of experiment. Med. 1923, Bd. 4, S. 166.

3) S. J. Meltzer, Studies on the paradoxical pupil dilation caused by adrenalin. Americ. Journal of Physiol. 1904, Bd. 11, S. 28.

4) W. B. Cannon, American. Journal of Physiol. 1919, Bd. 50, S. 399, nach W. B. Cannon und D. Rapport, Studies on the conditions of activity in endocrine glands. Ebenda 1921/22, Bd. 58, S. 308.

zugehörenden obersten Halsganglions beraubt war, nicht nur durch eine Vermehrung des Adrenalingehaltes im Blute, sondern auch durch eine Hemmung des Okulomotorenzentrums bedingt sein konnte. Es sei nur an die Abhängigkeit der Pupillenweite von der Lungenventilation erinnert (Wieland und Schoen[1]). Gerade unter den adrenalinausschüttenden Giften finden sich viele, die neben sonstigen zentralen Erregungen auch auf das Okulomotoriuszentrum von Einfluß sind. Um der Methode eine größere Zuverlässigkeit zu geben, habe ich (mit Ausnahme der ersten Versuche) das Okulomotoriuszentrum ausgeschaltet. Wegen der großen technischen Schwierigkeiten, die die Durchtrennung des Okulomotorius in der Schädelhöhle wie auch die Entfernung des Ziliarganglions beim Kaninchen bietet, wurden die Augen mit Atropin behandelt. Bekanntlich wird durch Atropin die Pupille des Kaninchens nicht annähernd maximal erweitert, sodaß eine Adrenalinmydriasis auch nach diesem Mittel auszumessen ist. In beide Augen der Tiere, in das überempfindliche und in das normale Kontrollauge wurde mehrmals ein bis zwei Tropfen 1%ige Atropinsulfatlösung gegeben, bis die Iris auf Belichtung nicht mehr reagierte. Für die Dauer der Versuche, die meist 1—2 Stunden betrug, blieb die Atropinerweiterung unverändert bestehen. Ihre etwaige Abnahme würde übrigens die Adrenalinausschüttung kleiner als sie tatsächlich war erscheinen lassen. Daß diese Atropinbehandlung der Augen auf die Sekretion des Nebennierenmarkes von Einfluß ist, halte ich für ganz unwahrscheinlich. Denn aus zahlreichen Versuchen ist ja bekannt, daß selbst große Atropinmengen die Sekretion nicht unterdrücken.

Die Ausmessung der Pupillenweite wurde, um möglichst genaue Werte zu erhalten, mit dem Mikroskop vorgenommen. Als Okular des horizontal gelegenen Instrumentes diente ein Mikrometerokular (Leitz II), als Objektiv eine + 13 D Linse. Ein Teilstrich der Mikrometerskala entsprach 0,13 mm, d. h. die Ablesung war auf Bruchteile eines Millimeters genau, vorausgesetzt, daß die Achse des Mikroskopes senkrecht auf den Irissaum gerichtet war, sodaß dieser überall scharf sich abzeichnete. Die geringste Verschiebung des Mikroskopes, d. h. die kleinste Abstandsänderung zwischen Objektiv und Irissaum läßt das Bild des Saumes unscharf erscheinen, sodaß die Fehlergrenzen der Ablesungen sehr eng beieinander liegen. Da die Pupille des Kaninchenauges nicht kreisrund, sondern oval gestaltet ist, wurde immer der größte horizontale und der größte vertikale Durchmesser abgelesen, auch in den folgenden Abbildungen sind stets diese beiden Werte eingezeichnet.

Durch die beiden Hilfsmittel der Okulomotoriusausschaltung und der genauen Pupillenmessung gelingt es, die Methode für quantitative Auswertungen brauchbar zu gestalten.

Um fortlaufende Messungen der Pupillenweite vornehmen zu können, wurden die Kaninchen während des ganzen Versuches in natürlicher Stellung in einen kleinen Holzkasten gesetzt und der Kopf wurde in natürlicher Kopfhaltung mit einem Kopfhalter fixiert. Daß derartige Fixierungen ohne

1) H. Wieland und R. Schoen, Die Beziehungen zwischen Pupillenweite und Kohlensäurespannung des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1923, Bd. 100, S. 190.

erkennbaren Einfluß auf die Adrenalinsekretion sind, d. h. nicht als sensible Reize wirken, wurde von Trendelenburg in der oben erwähnten Arbeit nachgewiesen; die Kaninchen zeigen innerhalb einer Stunde keine Blutzuckererhöhung.

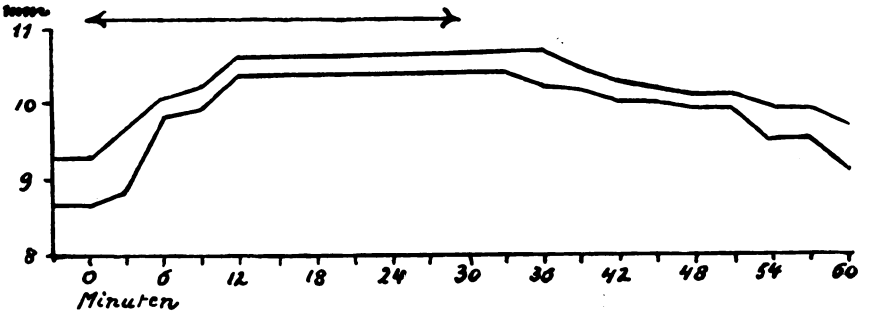
Bei unruhigen Tieren sind die Ablesungen durch die Kopfbewegungen gelegentlich erschwert, in solchen Fällen wurde den Tieren einige Male Urethan in kleiner Menge (0,5—0,75 g pro Kilo) subkutan gegeben. Diese Urethannarkose ist ohne Einfluß auf die überempfindliche und mit Atropin behandelte Iris. In diesen Versuchen wurden auch die zugehörenden Adrenalineichungen in leichter Urethannarkose vorgenommen.

Die Eichungen mit Adrenalin wurden derart durchgeführt, daß vor oder nach dem eigentlichen Versuch verschieden starke Adrenalinlösungen mit ganz gleich bleibender Geschwindigkeit in eine Ohrvene infundiert wurden und die Pupillendurchmesser während der Infusion fortlaufend gemessen wurden.

Hierbei ergaben sich folgende Beziehungen zwischen Adrenalinzufuhr ins Blut und Spannung der durch die Ganglionentfernung überempfindlichen Iris.

Abhängigkeit der Pupillenweite des überempfindlichen Auges von der in die Blutbahn gegebenen Adrenalinmenge.

Bei einer gleichmäßigen Dauerinfusion einer überschwelligen Adrenalinlösung erreicht die Pupille des überempfindlichen Auges ihre endgültige Weite weit langsamer als der Blutdruck seine endgültige Erhöhung. Die Zeitspanne die bis zur endgültigen Erweiterung verstreicht, hängt von der in der Zeiteinheit infundierten Adrenalinmenge ab. Nach größeren, aber noch nicht maximal wirksamen Mengen ist



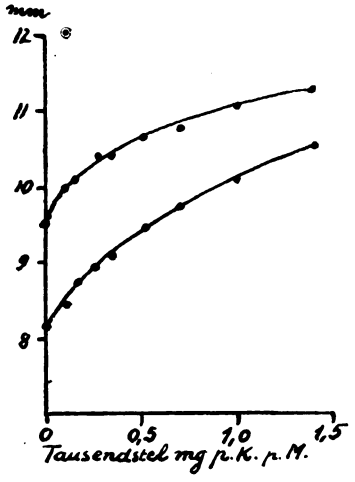
Kurve 1. Verhalten des horizontalen und vertikalen Pupillendurchmessers eines überempfindlichen Auges während einer intravenösen Dauerinfusion von 1,7 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute (←→) und nach deren Abstellen. Kein Atropin.

die Erweiterung erst nach 10—15 Minuten auf ihrer Höhe angelangt, dann bleibt sie auch bei lange Zeit hindurch fortgesetzter

Infusion dauernd gleich. Noch langsamer als die Zunahme der Erweiterung während der Infusion vollzieht sich der Abfall nach Beendigung derselben, zumal wieder wenn stärkere Konzentrationen infundiert wurden (Kurve 1).

Daß die Fasern des Dilatator pupillae bei einer gleichmäßigen Dauerinfusion erst so allmählich ihre endgültige Verkürzung erreichen, ist überraschend, da von zahlreichen anderen sympathisch innervierten glatten Muskeln bekannt ist, daß sie innerhalb sehr kurzer Zeit die der einwirkenden Adrenalinkonzentration entsprechende Funktionsänderung zeigen. Über die Ursache dieses divergierenden Verhaltens lassen sich zur Zeit noch keine sicheren Angaben machen.

Die bei den Dauerinfusionen innerhalb 10—15 Minuten erreichte endgültige Pupillenerweiterung ist der in der Zeiteinheit einfließenden Adrenalinmenge proportional. Kurve 2 gibt eine Reihe von Versuchen



Kurve 2. Abhängigkeit der Vergrößerung des horizontalen und vertikalen Pupillendurchmessers eines überempfindlichen Auges von der Menge des intravenös gleichmäßig infundierten Adrenalins. Kein Atropin.

wieder, die an zwei verschiedenen Tagen beim gleichen Tier vorgenommen wurden (die ungeraden und geraden Einzelversuche an je einem Tag). Man erkennt, daß die Infusion von 0,1 Tausendstel mg pro Kilo und Minute in beiden Durchmessern schon deutlich erweitert, daß mit Steigen der Infusionsmenge die Mydriasis zunächst stark später weniger stark zunimmt, und daß die maximale Erweiterung bei 1,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute noch nicht ganz erreicht war. Durch Verbindung der Werte, die bei den einzelnen

Infusionen an beiden Durchmessern der Pupille erhalten wurden, gewinnt man eine Eichungskurve, auf der sich ablesen läßt, welchem Adrenalininfusionswerte eine nach irgend einem Eingriff beobachtete Erweiterung der Pupille entspricht.

Die untere und obere Grenze der Pupillenempfindlichkeit liegt meist etwa bei den Werten, wie sie im wiedergegebenen Versuche vorliegen. Man vergleiche die den einzelnen Abbildungen mitgegebenen Eichungskurven: meist macht 0,1 Tausendstel mg pro Kilo und Minute schon eine geringe Mydriasis, bei 0,5 ist diese sehr ausgesprochen, bei 0,7 noch nicht maximal, bei 1,0 nahezu maximal.

Beim Vergleiche mit der Pupille des normalen Auges, dessen sympathische Innervation unberührt blieb, ergibt sich, daß hier erst solche Adrenalininfusionen, die am überempfindlichen Auge schon eine maximale Wirkung haben, eben erst erkennbar erweiternd wirken.

Die Atropinbehandlung des Auges hat natürlich den Nachteil, daß eine bestimmte Adrenalininfusion an der schon stark erweiterten Pupille keinen so großen Ausschlag macht wie am nicht mit Atropin behandelten Auge. Aber die Brauchbarkeit der Methode wird durch diesen Umstand nicht beeinträchtigt, da sich, wie erwähnt, mit dem Mikroskop auch kleine Verschiebungen der Pupillenweite sehr genau ablesen lassen.

Die Langsamkeit, mit der sich die überempfindliche Iris einer Dauerinfusion von Adrenalin anpaßt, erschwert die Verwendbarkeit der Pupillenweite als Meßinstrument. Vergleicht man die maximale Mydriasis, die nach einem experimentellen Eingriff beobachtet wurde, mit den Pupillenbefunden, die am Ende verschieden starker Dauerinfusionen beim gleichen Tier gefunden wurden, so kann man durch graphische Interpolation leicht feststellen, welchem Infusionswert jene Mydriasis entspricht. Aber jener Infusionswert ist dann streng genommen nicht stets identisch mit der tatsächlich stattgehabten Adrenalinmehrabgabe, denn es ist wohl möglich, daß die Adrenalinmehrabgabe größer war als jener Infusionswert besagt, daß sie aber zu kurze Zeit hindurch unterhalten wurde, um die dieser höheren Mehrabgabe entsprechende endgültige Mydriasis zu erreichen.

Mit dieser Einschränkung sind die späteren Angaben über die beobachteten Adrenalinsekretionswerte zu betrachten.

Ist die Empfindlichkeit der überempfindlichen Iris groß genug, um die Frage nach der Bedeutung der Adrenalinmehrsekretion für den Zuckergehalt des Blutes zu entscheiden? Die Antwort muß bejahend sein. Denn Trendelenburg fand in den oben erwähnten Versuchen, daß bei Kaninchen intravenöse Adrenalindauerinfusionen

von rund 0,03—0,05 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute innerhalb 60 Minuten noch keine sichere Blutzuckersteigerung auslösen, während die Infusionswerte von 0,06—0,10 Tausendstel mg pro Kilo und Minute den Blutzucker innerhalb einer Stunde meist beträchtlich in die Höhe treiben. Zu einer Glykosurie innerhalb einer Stunde kommt es erst, und zwar in etwa $^1/_3$ der Fälle, wenn die Infusionsmenge 0,11—0,28 Tausendstel mg pro Kilo und Minute beträgt, Mengen über 0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute sind fast ausnahmslos glykosurisch wirksam.

Dies bedeutet also, daß die eine erhebliche Hyperglykämie erzeugende Adrenalinmehrabgabe von einer gut nachweisbaren Mydriasis der überempfindlichen Pupille begleitet sein muß, und daß bei Glykosurien, die durch Adrenalinmehrsekretion zu stande kommen, eine starke Mydriasis zu sehen sein muß.

In zahlreichen Versuchen wurde darauf geachtet, ob die einmal gefundenen Beziehungen zwischen Adrenalininfusionen und Pupillenweite im Laufe der Zeit konstant blieben oder nicht. Im allgemeinen fand ich, daß die Adrenalinempfindlichkeit der Iris nach Ablauf der ersten beiden Tage nach der Ganglionentfernung konstant bleibt. Geringe Schwankungen kamen in einer Minderzahl der Fälle vor, ich möchte vermuten, daß Atropin nicht ganz ohne Einfluß auf die Adrenalinempfindlichkeit der Iris ist. Für genaue Auswertungen empfiehlt es sich jedenfalls, die Adrenalinempfindlichkeit der Iris einige Male vor und nach dem Versuch festzustellen, und nur solche Versuche als entscheidend zu betrachten, bei denen die Empfindlichkeitsschwankungen ganz unbedeutende waren. Da ich in den meisten Versuchen Blut aus den Ohrvenen entnahm und infolgedessen die Ohrvenen oft thrombosierten, konnte ich nicht in allen Versuchen solche mehrfachen Eichungen vornehmen. Es hätte nahe gelegen, den Fehler dadurch möglichst klein zu halten, daß die Eichung unmittelbar vor dem Hauptversuch vorgenommen worden wäre. Dies unterließ ich jedoch, da dann im Beginn des Hauptversuches abnorm viel Zucker im Blute gewesen wäre und eine Erhöhung nicht sicher zu erkennen gewesen wäre. Meist wurde zur Eichung mit vier Infusionsmengen je 15—20 Minuten lang infundiert.

Wie wohl jede Methode einer pharmakologischen Auswertung kleinster Giftmengen bietet auch die Methode des Adrenalinnachweises an der überempfindlich gewordenen Iris gelegentliche Schwierigkeiten. Im ganzen halte ich sie aber in der hier beschriebenen Form als einen durchaus sicheren Indikator einer Adrenalinmehrabgabe — vorausgesetzt natürlich, daß die auf ihre adrenalinausschüttende Wirkung

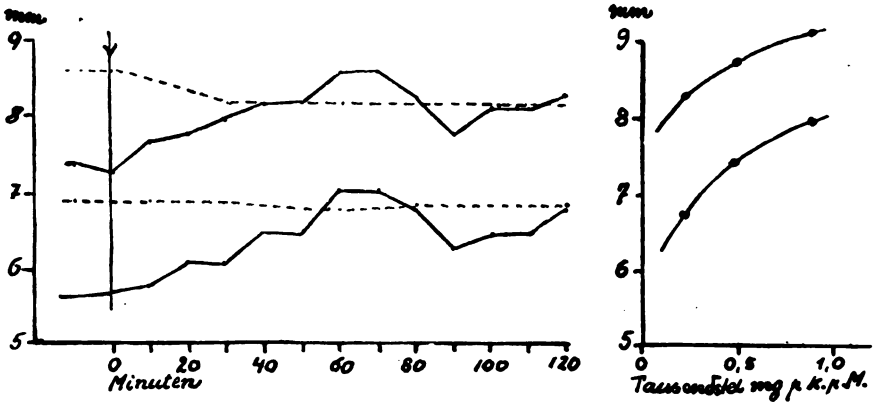
etwa geprüfte Substanz nicht selbst durch unmittelbaren Angriff an der Iris pupillenerweiternd wirkt. Um letztere Möglichkeit sicher auszuschließen, ist es notwendig, Kontrollversuche an Tieren vorzunehmen, deren Adrenalinsekretion unmöglich gemacht worden war.

Versuchsergebnisse.

1. Zuckerstich.

Es seien zunächst die Versuche berichtet, in denen die Innervationszentren des Nebennierenmarkes mechanisch gereizt wurden. In vier Versuchen wurde der Zuckerstich ausgeführt, in einem Versuch der Zuckerstich kombiniert mit Kleinhirnverletzung, in einem weiteren Versuch wurde das Kleinhirn allein nach Eckhard[1]) verletzt.

Der Verlauf von Versuch 1 ist aus der Kurve 3 zu ersehen. Der Stich in den Boden des vierten Ventrikels eines nicht narkoti-



Kurve 3. Verhalten des horizontalen und des vertikalen Pupillendurchmessers des überempfindlichen (ausgezogene Linie) und des normalen Auges (gestrichelte Linie) nach dem Zuckerstich. Rechts die zum Versuch gehörende Adrenalineichungskurve.

sierten und nicht mit Atropin behandelten Kaninchens bewirkt im Verlaufe 1 Stunde eine erhebliche Vergrößerung beider Pupillendurchmesser des überempfindlichen Auges, in der folgenden halben Stunde nahm die Mydriasis etwas ab, dann wieder zu. Am nicht überempfindlichen Kontrollauge trat dagegen keine Mydriasis ein. Aus der seitlich angefügten Eichungskurve ist zu ersehen, daß die Mydriasis 60 Minuten nach dem Stich so stark ist, wie sie eine Adrenalin-

1) C. Eckhard, Untersuchungen über Hydrurie. Beiträge zur Anat. u. Physiol. von Eckhard 1872, Bd. 6, S. 51.

infusion von 0,3—0,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute am gleichen Tier (ohne Atropin und Narkose) auslöst. Also hat die Mehrabgabe nach dem Stich sicher längere Zeit hindurch den genannten Wert erreicht.

Im 2. Versuch (ohne Narkose, ohne Atropin) zeigte das überempfindliche Auge zunehmende Pupillenerweiterung, die nach 50 Minuten ihr Maximum erreichte, während die Pupille des normalen Auges unverändert blieb. Der Blutzucker stieg von 0,13% innerhalb 30 Minuten auf 0,26%. Im Vergleich mit der Adrenalineichungskurve dieses Tieres ergab sich, daß die maximale Mydriasis nach dem Stich derjenigen entsprach, die eine Dauerinfusion von 0,25 Tausendstel mg Adrenalin pro Minute und Kilo erzeugte.

Auch im 3. Versuch (ohne Narkose, ohne Atropin) erweiterte sich nur die Pupille des überempfindlichen Auges, das Maximum der Vergrößerung war wieder in 50 Minuten erreicht. Dagegen wurde die Pupille der normalen Seite zunächst etwas enger, dann eine Spur über den Ausgangswert erweitert. Aus der Eichungskurve folgte, daß die beobachtete maximale Erweiterung einer Infusionsmenge von etwa 0,7 Tausendstel mg pro Kilo und Minute entsprach.

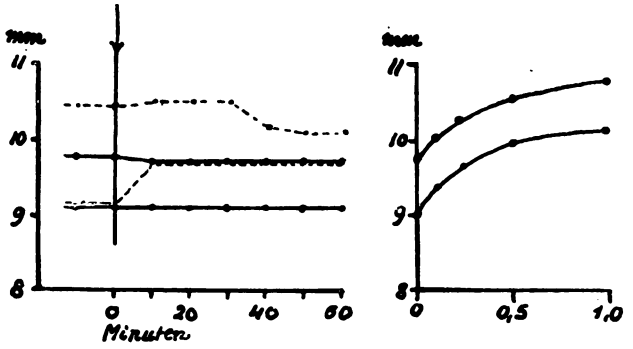
Der 4. Versuch wurde ohne Narkose vorgenommen, beide Augen standen unter Atropin. Auf der operierten Seite stellte sich innerhalb 15 Minuten eine starke Mydriasis ein, die im Laufe der folgenden halben Stunde nur eine Spur zurückging. Die Pupille der Normalseite blieb dagegen vollkommen unbeeinflußt. Der Blutzucker stieg in 20 Minuten von 0,10 auf 0,18%. Gleiche Mydriasis löste am überempfindlichen Auge der Infusionsstrom von 0,35 Tausendstel mg pro Kilo und Minute aus.

Im 5. Versuche wurde bei einem Kaninchen, in dessen beide Augen Atropin gegeben worden war und das in leichter Urethannarkose sich befand, das Kleinhirn nach Eckhard verletzt. Im Laufe der folgenden 20 Minuten erweiterten sich auf der überempfindlichen Seite beide Pupillendurchmesser, die Pupille der normalen Seite behielt dagegen ihre Größe unverändert bei. Der Blutzucker stieg innerhalb 30 Minuten von 0,10% auf 0,28% an. Gleich starke Mydriasis wie nach der Verletzung wurde nach der Infusion von 0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute beobachtet.

Versuch 6 mißglückte: an dem nicht narkotisierten Tier folgte dem Stich innerhalb 1 Stunde keine Mydriasis auf der überempfindlichen Seite, aber es ist wohl sicher, daß die Lage des Stiches falsch war, denn der Blutzucker betrug 1 Stunde nach dem Stich 0,12%, d. h. er befand sich auf normaler Höhe.

Ergänzt wurden diese Versuche durch zwei weitere, in denen die Nebennieren zuvor ausgeschaltet worden waren.

Im Versuch 7 (Kurve 4) waren einem Tier vor dem Stich vom Rücken aus beide Nebennierenvenen abgebunden worden. Nach dem Stich und gleichzeitiger Kleinhirnverletzung blieb die (mit Atropin behandelte) Iris der überempfindlichen Seite ganz unverändert, auf der normalen Seite veränderte die Pupille ihre Gestalt: das Oval ging fast in einen Kreis über.



Kurve 4. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen und des normalen Auges beim Zuckerstich an einem Kaninchen, dessen Nebennierenvenen zuvor abgebunden worden waren. Beide Augen standen unter Atropineinwirkung. Rechts die zugehörende Adrenalineichungskurve.

Im 8. Versuch an einem Kaninchen, dessen Rückenmark 2 Tage zuvor zwischen dem 1. und 2. Brustwirbel durchtrennt worden war, und bei dem ohne Narkose der Stich ausgeführt wurde, blieb die Pupille des mit Atropin behandelten überempfindlichen Auges vollkommen unverändert, auf der normalen Seite kam es zu einer ganz geringen Abnahme der Pupillenweite. Der Blutzucker stieg nicht an.

Schließlich gehört hierher noch die Fortsetzung von Versuch 4: hier wurden 45 Minuten nach dem Stich beide Nebennierenvenen unterbunden. Daraufhin sanken beide Pupillendurchmesser des überempfindlichen Auges innerhalb 20 Minuten auf den Normalwert ab.

Diese Versuche erlauben den Schluß: Nach dem Zuckerstich wird längere Zeit hindurch so viel Adrenalin vermehrt ins Blut abgegeben, daß die durch Ganglionentfernung überempfindlich gewordene Iris sich verschmälert. Aus dem Grade der Mydriasis ergibt sich beim Vergleich mit den durch Adrenalindauerinfusionen erzielten Pupillenerweiterungen, daß die Mehrsekretion etwa 0,3—0,7 Tausendstel mg pro Kilo und pro Minute beträgt. Diese Werte stimmen gut mit den

einzigen bisher ausgeführten Bestimmungen der Adrenalinmehrabgabe nach dem Zuckerstich überein: In zwei Versuchen, in denen Trendelenburg beim Kaninchen den Gehalt des abströmenden Nebennierenvenenblutes nach dem Stich auswertete, erhielt er 0,50 und 0,56 Tausendstel mg pro Kilo und Minute, in einem dritten Versuch 0,22. Ob eine derartige Mehrsekretion, wie ich sie in diesen Versuchen fand, genügt, um die nach dem Zuckerstich beobachteten Störungen des Zuckerstoffwechsels zu erklären, soll weiter unten erörtert werden.

2. Von zahlreichen

zentral erregenden Giften

ist nachgewiesen, daß sie die Sekretion des Nebennierenmarkes durch zentralen Angriff vermehren können: es sei nur an Strychnin, Pikrotoxin und Coffein erinnert. Soweit mit derartigen zentral angreifenden sekretionsfördernden Mitteln quantitative Messungen der Adrenalinmehrabgabe vorgenommen wurden, waren fast immer Fleischfresser die Versuchstiere[1]). Die an diesen gewonnenen Feststellungen dürfen aber nicht ohne weiteres auf die Tierart, das Kaninchen, übertragen werden, bei dem allein bisher die Beziehungen zwischen einer Mehrsekretion von Adrenalin in die Blutbahn und dem Zuckergehalt des Blutes quantitativ festgestellt sind.

Deshalb habe ich mit einigen schon früher untersuchten erregenden Giften neue quantitative Auswertungen der Adrenalinmehrabgabe bei Kaninchen durchgeführt, nämlich mit Strychnin und mit Pikrotoxin. Nach den Versuchen von Stewart und Rogoff[2]) an Fleischfressern erwartete ich eine sehr starke Mehrabgabe nach

Strychnin.

Denn jene Forscher beobachteten ein Hochgehen der Abgabe auf über 1 bis $1^1/_2$ Tausendstel mg pro Kilo und Minute (Auffangen und Auswerten des Nebennierenvenenblutes vor und nach der Vergiftung).

Daß Strychnin in leicht toxischen Dosen beim Kaninchen die Adrenalinmehrabgabe derart vermehrt, daß die überempfindlich gemachte Iris erheblich erschlafft, wurde kürzlich von Schneider[3])

1) Literatur siehe in den Ergebnissen der Physiologie, 1923, Bd. 21, Abt. II, S. 499.

2) G. N. Stewart und J. M. Rogoff, The action of drugs upon the output epinephrin from the adrenals. I. Strychnine. Journal of Pharmacol. and experiment. Therap. 1919, Bd. 13, S. 95.

3) C. Schneider, Ein Beitrag zum Nachweise von Adrenalin im arteriellen Blut der Tiere. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 133, S. 373.

bei der Einspritzung von Strychninmengen, die eben einen Masseterkrampf erzeugen, nachgewiesen. Über Pikrotoxin liegt nur die Feststellung von Tatum[1]) vor, daß am Kaninchen Hyperglykämie eintritt, die sicher der Ausdruck einer zentral ausgelösten Adrenalinmehrsekretion ist.

In vier Versuchen mit Strychnin (Nr. 9—12) fand ich, daß nach der subkutanen oder intraperitonealen Einspritzung von 0,1 mg des Nitrates pro Kilo stets eine geringe Erweiterung der Pupille des überempfindlichen Auges eintrat, die aber in allen Fällen nur sehr gering war und eine sichere Bestimmung der Mehrsekretion nicht erlaubte; jedenfalls lag die Mehrsekretion unter 0,2 Tausendstel mg pro Kilo und Minute. Dem entsprach das Verhalten des Blutzuckers, der nur ganz unbedeutend anstieg. Strychnin hat also beim Kaninchen offenbar eine weit schwächere fördernde Wirkung auf die Adrenalinsekretion als beim Fleischfresser.

Pikrotoxin

wirkt bedeutend stärker auf die Adrenalinabgabe des Kaninchens ein. In allen zehn Einzelversuchen (Nr. 13—22) erweiterte sich einige Zeit nach der subkutanen Einspritzung von 0,5—1,5 mg Pikrotoxin pro Kilo die Pupille auf der Seite der Ganglionherausnahme. Da Pikrotoxin bekanntlich auf das Okulomotoriuszentrum einwirkt und am normalen Auge teils geringe Erweiterung teils geringe Verengerung der Pupille hervorruft, wurden die entscheidenden Versuche nach vorheriger Atropineinträufelung ins Auge vorgenommen. Ich erwähne als Beispiele folgende beiden Versuche.

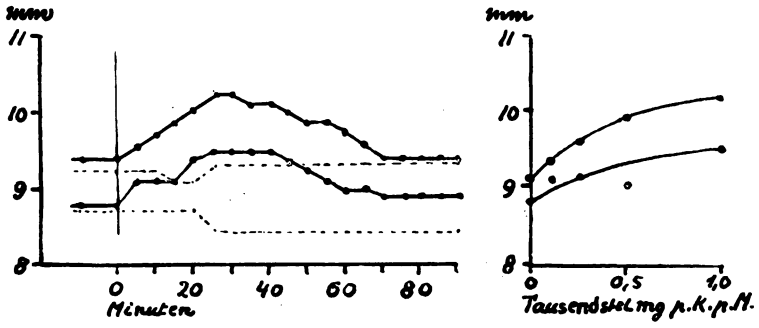
In Versuch 14 (Kurve 5) erhält das Kaninchen 0,75 mg Pikrotoxin pro Kilo subkutan. Im Laufe der folgenden 25 Minuten tritt am überempfindlichen Auge eine Mydriasis auf, deren Stärke gleich ist derjenigen, die im Vorversuch bei einer Infusion von 1 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo pro Minute beobachtet wurde. Die Pupille des normalen Auges bleibt unverändert. Der Blutzucker steigt in 25 Minuten von 0,10 auf 0,15% an.

Versuch 18 mit 0,5 mg Pikrotoxin pro Kilo. Nur die Pupille der überempfindlichen Seite erweitert sich, während die Pupille der normalen Seite ganz unverändert bleibt. Nach 25 Minuten ist das Maximum der Mydriasis erreicht, sie entspricht der Erweiterung, die eine Dauerinfusion von 0,6 Tausendstel mg pro Kilo und Minute herbeiführte.

---

1) A. L. Tatum, Pikrotoxin hyperglycemia. Journal of Pharmacol. and exper. Therap. 1922, Bd. 20, S. 385.

Den beiden erwähnten Versuchen mit 1,0 und 0,6 Tausendstel mg pro Kilo und Minute schließen sich drei weitere Versuche



Kurve 5. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen Auges (ausgezogene Linie) und des normalen Auges (gestrichelte Linie) nach 0,75 mg Pikrotoxin pro Kilo subkutan. Rechts die Adrenalineichungskurve. Beide Augen standen unter Atropineinwirkung.

an nicht narkotisierten Tieren an mit den Werten 1,5, 1,7 und 1,4 Tausendstel mg. Die übrigen fünf Versuche wurden an Urethan narkotisierten Kaninchen vorgenommen. Die Narkose hatte offenbar eine etwas hemmende Wirkung, denn es fanden sich die Mehrsekretionswerte 0,2, 0,25, 0,5, 0,7 und 1,0 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

In zwei Versuchen an Kaninchen, deren Nebennieren ausgeschaltet worden waren, überzeugte ich mich, daß die Mydriasis des überempfindlichen Auges an solchen Tieren ausbleibt, daß also Pikrotoxin durch zentrale Erregung der Nebennierensekretion wirksam war. In Versuch 23 gab ich einem Tier, dessen Rückenmark am Tage zuvor zwischen dem 1. und 2. Brustwirbel durchtrennt worden war, 1 mg Pikrotoxin pro Kilo subkutan. Während der Beobachtungsdauer von 70 Minuten blieb eine Erweiterung der Pupille des überempfindlichen Auges aus, der Blutzucker stieg nicht an. Ebenso verlief Versuch 24 an einem Kaninchen, dessen Nebennieren zuvor abgebunden worden waren.

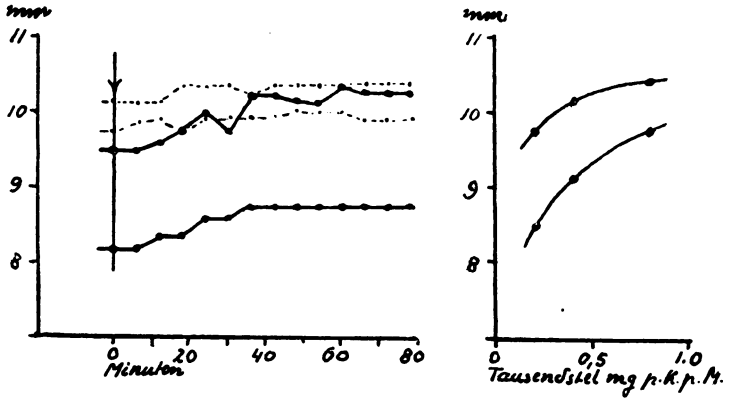
Über die Natur der durch Pikrotoxin ausgelösten Mydriasis am überempfindlichen Auge können demnach keine Zweifel bestehen, und es darf aus den erwähnten Versuchen geschlossen werden, daß Pikrotoxin in den genannten Mengen eine länger anhaltende Adrenalinmehrabgabe von 0,2 bis 1,7, im Durchschnitt von 0,88 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute hervorruft.

Als weitere zentrale Erregungsmittel, von denen ich eine Förderung der Adrenalinsekretion vermutete, verwandte ich weiter Kampfer und santoninsaures Natrium, mit beiden Substanzen wurden bisher keine derartigen Versuche ausgeführt.

Kampfer

wurde in sechs Versuchen (25—30) in Öl gelöst subkutan eingespritzt. Nach 0,4, 0,5 und 0,6 g pro Kilo blieb die Pupille sowohl des überempfindlichen wie des normalen Auges unverändert. Diese Mengen wirkten offenbar nicht adrenalinausschüttend. Von 0,8 g pro Kilo aufwärts erregte dagegen der Kampfer die Sekretion des Nebennierenmarkes.

Der Versuch mit 0,8 g pro Kilo ist in Kurve 6 wiedergegeben. Bei einer ganz unbedeutenden Erweiterung der Pupille der normalen



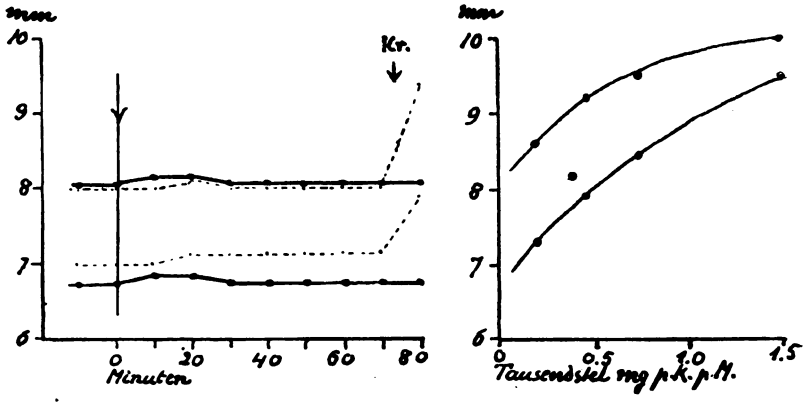
Kurve 6. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen Auges (ausgezogene Linie) und des normalen Auges (gestrichelte Linie) nach 0,8 g Kampfer pro Kilo subkutan. Rechts die zugehörende Adrenalineichungskurve. Beide Augen standen unter Atropinwirkung.

Seite vergrößerten sich, sehr bald nach der Einspritzung beginnend, die beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen Auges; 78 Minuten nach der Einspritzung war hier die Erweiterung etwa so stark wie nach einer Dauerinfusion mit 0,4—0,5 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute. Gegen Ende der Beobachtungszeit traten Krämpfe auf, denen kurze Zeit nach dem Abbruch des Versuches das Tier erlag.

Nach 1,0 und 1,2 g Kampfer subkutan traten innerhalb 35 bzw. 80 Minuten allgemeine Krämpfe auf, schon vor diesen erweiterte sich bei nur minimalen Schwankungen der Pupillenweite des normalen

Auges die Pupille des überempfindlichen Auges erheblich. 30 Minuten nach der Einspritzung, d. h. also noch vor Ausbrechen der Krämpfe entsprach die Mydriasis einer Adrenalininfusion von 0,3—0,4 und 0,25 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Wieder wurden zur Kontrolle zwei Versuche mit großen Mengen (1 g pro Kilo) an Tieren vorgenommen, deren Adrenalinsekretion durch Entfernung der beiden Nebennieren unterbunden war, bzw. durch Rückenmarkdurchtrennung im obersten Brustmark ihrer zentralen Innervation beraubt war. In beiden Fällen blieb die Erweiterung der Pupille des überempfindlichen Auges aus oder war doch nur eine ganz minimale (Kurve 7), während die Pupille des normalen Auges sich mit Beginn der Krämpfe stark erweiterte (zentrale Sympathikusreizung).



Kurve 7. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen und des normalen Auges nach 1 g Kampfer pro Kilo subkutan nach Rückenmarksdurchtrennung. Rechts die zugehörende Adrenalineichungskurve. Beide Augen standen unter Atropinwirkung.

Zweifellos also bewirkt der Kampfer in großen krampferzeugenden Mengen eine zentral ausgelöste Mehrsekretion von Adrenalin, die 0,25—0,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute entspricht, also weit geringer als die nach Pikrotoxin beobachtete zentrale Erregung ist.

Das Blut der mit Kampfer gespritzten Tiere reduzierte viel stärker als das normale Blut; vermutlich war jedoch die für die Kampferpaarung mobilisierte Glukuronsäure zum Teil schuld an dieser stärkeren Reduktion, ob auch Zucker mobilisiert wurde, wie ich nach meinen letzten Versuchen für größere Kampfermengen annehmen möchte, wurde nicht untersucht.

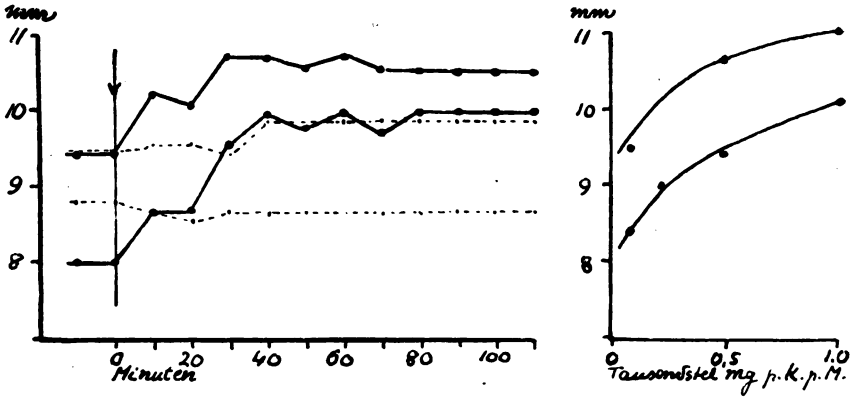
Im Gegensatz zu Kampfer löst

santoninsaures Natrium

schon in nicht krampferregenden Mengen eine so kräftige Mehrabgabe von Adrenalin aus, daß die überempfindliche Iris erheblich erschlafft.

In sechs Einzelversuchen (33—38) wurde 0,5 bis 0,8 g santoninsaures Na subkutan eingespritzt. In allen Fällen war in beide Augen Atropin gegeben worden. In Versuch 33 war 0,5 g pro Kilo am narkotisierten Tier ohne Einfluß auf beide Pupillen und ohne Einfluß auf den Blutzuckerspiegel. Die gleiche Menge einem nicht narkotisierten Tier gegeben (34), bewirkte am überempfindlichen Auge eine leichte Mydriasis, am normalen Auge keine Pupillenveränderung; bei einer Beobachtungszeit von 90 Minuten stieg der Blutzucker von 0,12 auf 0,25 %. Die Mydriasis war etwas schwächer als sie bei einer zuvor ausgeführten Dauerinfusion mit 0,18 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute beobachtet wurde.

0,65 g pro Kilo wurde einem nicht narkotisierten Tier (35) eingespritzt. Innerhalb 40 Minuten erweiterte sich die Pupille des überempfindlichen Auges stark, während die Pupille des normalen Auges eine ganz geringe Erweiterung zeigte. Die Mydriasis entsprach dem Befund bei der Dauerinfusion mit 0,5—0,7 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute (Kurve 8).



Kurve 8. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen und des normalen Auges nach 0,65 g Santoninnatrium pro Kilo subkutan. Rechts die zugehörende Adrenalineichungskurve. Beide Augen standen unter Atropinwirkung.

Nach 0,7 g pro Kilo trat bei einem nicht narkotisierten Kaninchen (36) eine starke Erweiterung der Pupille des überempfindlichen

Auges und eine geringe Verengerung des gesunden Auges auf. Der Blutzucker erhob sich in 70 Minuten von 0,10 auf 0,25%. Gleiche Mydriasis hatte die Infusion von 0,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute bewirkt.

Fast ebenso verlief ein weiterer Versuch (37) mit 0,5 g pro Kilo am narkotisierten Kaninchen. Blutzuckersteigerung in 80 Minuten von 0,12 auf 0,30%, erhebliche Mydriasis nur auf der Seite der Ganglionentfernung, minimale Miosis auf der normalen Seite. Die Mydriasis, deren Maximum 40 Minuten nach der Einspritzung erreicht war, glich der durch 0,5 Tausendstel mg pro Kilo und Minute erzielten.

In allen bisherigen Versuchen waren stärkere Erregungserscheinungen oder Krämpfe nicht aufgetreten. Im letzten Versuch (38) mit 0,8 g pro Kilo am nicht narkotisierten Tier brachen 20 Minuten nach der Einspritzung leichte Krämpfe aus, die sich dann steigerten, bis 60 Minuten nach der Einspritzung das Tier unter Krämpfen starb. Im Laufe von 25 Minuten kam eine starke Mydriasis auf der überempfindlichen Seite und eine ganz geringe Mydriasis auf der normalen Seite zustande. Eine gleich starke Erweiterung hatte bei diesem Tier die Infusion von 1,4 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute bewirkt.

Auch für das santoninsaure Natrium stellte ich den zentralen Angriff der Adrenalinabgabe und das Fehlen einer unmittelbaren Wirkung der Substanz auf die Iris fest. Bei einem Kaninchen, dessen beide Nebennieren abgebunden worden waren, folgte der Einspritzung von 0,8 g pro Kilo innerhalb 90 Minuten keine Blutzuckerveränderung, keine Anderung der Pupillenweite am überempfindlichen Auge, bei ganz geringer Verengerung der Pupille des gesunden Auges.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß Santoninnatrium in noch nicht krampferregender Menge durch zentralen Angriff adrenalinausschüttend wirkt. Die Mehrabgabe betrug im Durchschnitt der sechs Versuche etwa 0,5 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute.

Nikotin

ist wiederholt auf seine Beziehungen zum Nebennierenmark untersucht worden, so besonders von Dale und Laidlaw[1]), Stewart und

1) H. H. Dale und P. P. Laidlaw, The significance of the suprarenal capsules in the action of certain alkaloids. Journal of Physiology 1912—1913, Bd. 45, S. 1.

Rogoff[1]) und Eichholtz[2]) und es hat sich dabei ergeben, daß die intravenöse Injektion eine starke Mehrsekretion von Adrenalin auslöst, die aber von kurzer Dauer ist, da ihr bald eine Lähmung der Adrenalinsekretion folgt. Der Angriff liegt in den Markzellen selbst; diese stehen ja entwicklungsgeschichtlich in Parallele mit den sympathischen Ganglienzellen, auf die Nikotin analog wirkt.

Es schien mir von Interesse zu sein, festzustellen, ob man bei allmählicher intravenöser Nikotininfusion eine lang anhaltende Adrenalinmehrabgabe erzielen kann, und wenn dies möglich war, die Schwelle aufzusuchen, die diese Mehrabgabe in Gang setzt, um beurteilen zu können ob diese Adrenalinausschüttung von toxikologischer Bedeutung sein kann.

Mit Nikotinmengen unter 0,02 mg pro Kilo und Minute wurde bei intravenöser Dauerinfusion keine Erweiterung des überempfindlichen Auges nachgewiesen. Von 0,02 mg aufwärts fand ich dagegen in fünf Versuchen regelmäßig eine erhebliche bis starke Mydriasis des überempfindlichen Auges, während das normale Auge keine Änderung oder (in einem Versuch) eine geringe Verengerung der Pupille zeigte. In beide Augen war auch in diesen Versuchen zuvor Atropin gegeben worden. Der höchste untersuchte Infusionswert war 0,05 mg Nikotin pro Kilo und Minute, d. h. also 3 mg pro Kilo innerhalb einer Stunde; hierbei entsprach die erzielte Mydriasis auf der Seite der Ganglionentfernung derjenigen, die im Vorversuch eine Infusion mit 0,5 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute hervorgerufen hatte. Bei einem Kaninchen mit abgebundenen Nebennieren war die Dauerinfusion von 0,05 mg Nikotin ohne jeden Einfluß auf die Weite der Pupille des überempfindlichen Auges.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß schon ein schwacher Strom resorbierten Nikotins das Nebennierenmark zu langanhaltender Adrenalinabgabe erregt: die Grenze liegt bei 1,2 mg pro Kilo innerhalb einer Stunde in die Blutbahn aufgenommen, und bei 3 mg Nikotin pro Kilo, in der genannten Zeit in die Blutbahn resorbiert, erreicht die Adrenalinmehrabgabe die Werte, bei denen die erste Blutdruckwirkung zu beobachten ist.

---

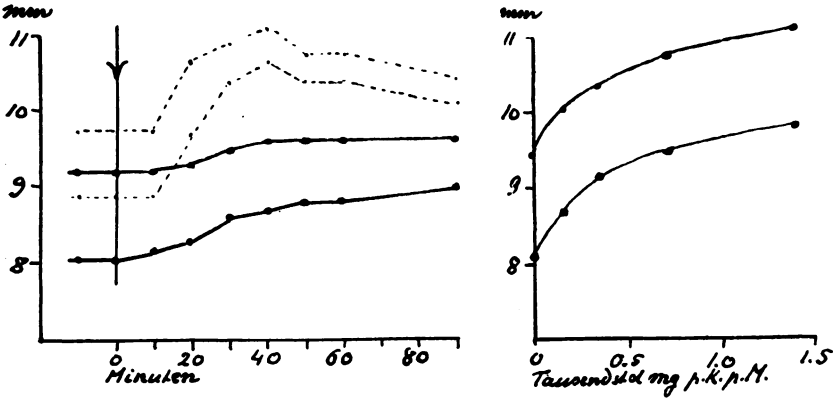
1) G. N. Stewart und J. M. Rogoff, The action of drugs an the output of epinephrine from the adrenals. III. Nikotine. Journal of Pharmacolog. and experiment. Therap. 1919, Bd. 13, S. 183.

2) F. Eichholtz, Über den Einfluß von Nikotin und nikotinartig wirkenden Substanzen auf die Adrenalinsekretion. Archiv f. experim. Pathologie und Pharmakologie 1923, Bd. 99, S. 172.

Die Versuche, den Einfluß des stärksten bekannten Erregungsmittels der sympathischen Zentren, des

Tetrahydro-β-Naphthylamin

auf die Adrenalinabgabe zu bestimmen, brachten aus folgendem Grunde kein eindeutiges Ergebnis. Während die bisher genannten Mittel am überempfindlichen, mit Atropin behandelten Auge keine Erweiterung der Pupille auslösen, wenn die Adrenalinabgabe unmöglich gemacht worden war, wirkte das Hydronaphthylamin auch am nebennierenlosen Tier mydriatisch. Die Mydriasis war sehr stark am normalen Auge, schwächer am Auge, dessen Ganglion zuvor entfernt worden war (siehe Kurve 9). Die Substanz bewirkt also einmal, durch zentrale Erregung der zur Iris gehenden sympathischen Nerven, dann aber auch durch unmittelbare Einwirkung auf die Fasern des Dilatator pupillae mydriatisch. Somit war es ausgeschlossen, mit der von uns gewählten Methode die etwa vorhandene Förderung der Adrenalinsekretion durch Hydronaphthylamin nachzuweisen und es erübrigt sich eine ausführlichere Mitteilung der Versuche.



Kurve 9. Verhalten der beiden Pupillendurchmesser des überempfindlichen und des normalen Auges nach 0,045 g Tetrahydro-β-Naphthylamin-HCl pro Kilo subkutan. Die Nebennierenvenen waren zuvor abgebunden worden. Rechts die zugehörende Adrenalineichungskurve. Beide Augen standen unter Atropinwirkung.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die hier mitgeteilten Messungen der unter dem Einfluß des Zuckerstiches oder der chemischen Reizung der Zentren der sympathischen Nebenniereninnervation durch Strychnin, Pikrotoxin, Kampfer, santoninsaures Natrium vermehrten Adrenalinsekretion bringen eine, wie mir scheint, nicht unwichtige Ergänzung früherer Auswertungen der Adrenalinabgabe nach dem Stich oder nach der Einspritzung erregender Gifte. Während bei den früheren Auswertungen stets eingreifende

Operationen vorgenommen wurden, um das den Nebennieren entströmende Blut zu sammeln, wurde in meinen Versuchen so vorgegangen, daß an sich schon adrenalinausschüttende Reize vermieden wurden.

Die von mir berechneten Adrenalinmengen, die in der Zeiteinheit vermehrt abgegeben wurden, wenn das Zentrum der Adrenalinsekretion mechanisch oder chemisch gereizt wurde, betrugen zwischen etwa 0,2 und 1,7 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und pro Minute. In allen Fällen hielt diese Mehrsekretion längere Zeit hindurch an.

Die durchschnittliche Mehrabgabe, die ich in den einzelnen Versuchsgruppen beobachtete, waren folgende:

Zuckerstich (5 gelungene Versuche) = 0,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Strychninnitrat (0,1 mg pro Kilo, 4 Versuche) = unter 0,2 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Pikrotoxin (0,5—1,5 mg pro Kilo, 10 Versuche) = fast 0,9 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Kampfer (über 0,6 g pro Kilo, 3 Versuche) = 0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Santoninsaures Natrium (0,5—0,8 g pro Kilo, 6 Versuche) = 0,5 Tausendstel mg pro Kilo und Minute.

Vergleichen wir nun diese Durchschnittswerte der Mehrabgabe mit den oben erwähnten Befunden Trendelenburgs über die Abhängigkeit der Blutzuckermenge von Adrenalininfusionen in die Vene der Kaninchen, so erkennen wir, daß mit Ausnahme der Strychnineinwirkungen alle Eingriffe eine genügende Adrenalinmehrsekretion veranlaßten, um den Blutzucker zu erhöhen. Denn es wurde gefunden in jener Arbeit:

Die gleichmäßige Dauerinfusion während 60 Minuten

mit 0,06—0,10 Tausendstel mg pro Kilo und Minute macht eben eine deutliche Blutzuckersteigerung, führt aber in dieser Zeit nicht zu Glykosurie,

mit 0,1—0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute steigert den Blutzucker i. D. auf 0,2% und macht manchmal innerhalb 1 Stunde Glykosurie,

mit über 0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute bewirkt fast regelmäßig innerhalb 1 Stunde Glykosurie.

Zweifellos genügen also die von mir festgestellten Werte der Adrenalinmehrabgabe, sofern die Mehrabgabe längere Zeit hindurch anhält, wie es in fast allen Versuchen der Fall war, um die nach den betreffenden Eingriffen beobachteten Hyperglykämien zu erklären: an

dem Anteil des Hormones Adrenalin bei deren Zustandekommen kann kein Zweifel bestehen. Natürlich wird aber durch diese Feststellungen nicht ausgeschlossen, daß außer dem chemischen Reiz auch nervöse Reizungen der Leberzellen wirksam gewesen sein könnten. Diese Frage könnte nur durch umfangreichere Versuche an Tieren, deren Nebennieren entfernt, oder ausgeschaltet worden waren, entschieden werden, ihre Beantwortung lag außerhalb des Rahmens meiner Arbeit.

Zusammenfassung.

1. Es wird untersucht, inwieweit die nach der Herausnahme des obersten Halsganglions adrenalinüberempfindlich gewordene Iris sich zur quantitativen Auswertung der Adrenalinmehrabgabe eignet.

Bei Ausschaltung der Einflüsse des Okulomotoriuszentrums durch örtliche Behandlung der Augen mit Atropin und bei genauer Ausmessung der durch Adrenalindauerinfusionen bzw. Adrenalinmehrsekretionen bewirkten Mydriasis durch mikroskopische Betrachtung gelingt es, die Sekretionsvermehrung mit einer für die Beantwortung der gestellten Frage genügenden Genauigkeit zu bestimmen.

2. Nach dem Zuckerstich und nach chemischen Reizungen der das Nebennierenmark innervierenden Nerven wurde in zahlreichen Versuchen eine langanhaltende Steigerung der Adrenalinmehrabgabe festgestellt, deren Stärke genügte, um eine starke Hyperglykämie oder Glykosurie zu erzeugen.

3. Bei gewissen Formen experimenteller oder toxischer Glykosurie (Zuckerstich, Pikrotoxin und andere zentral erregende Gifte, Nikotin) hat die Adrenalinausschüttung zweifellos wesentlichen Anteil.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Freiburg im Breisgau.

Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung.

Von

Yukujiro Abe.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 2. IV. 1924.)

Im Verlauf einer systematischen Untersuchung über das Verhalten der vom sympathischen Nervensystem innervierten Organe bei der Insulinvergiftung wurde auch die Adrenalinempfindlichkeit der Iris vor und nach der Insulineinspritzung beobachtet. Dabei sah ich an Kaninchen, deren Iris durch die vorherige Entfernung des oberen Halsganglions (Meltzer) gegen Adrenalin überempfindlich geworden war, im Verlauf der Insulinblutzuckersenkung Veränderungen der Pupillenweite, die auf die Möglichkeit einer Adrenalinmehrsekretion hinwiesen. Darauf wurde in einer größeren Reihe von Versuchen die Frage näher untersucht, ob die Insulinvergiftung mit einer Ausschüttung von Adrenalin verknüpft ist.

Als diese Versuche im Gange waren, wurde ich mit einer kurzen Mitteilung bekannt, die Prof. Cannon die Freundlichkeit hatte, an Prof. Trendelenburg zu senden. Diese 1923 im Boston med. and surg. Journal (1) veröffentlichte Mitteilung betrifft die gleiche Frage. Die Ergebnisse jener Arbeit decken sich mit meinen Feststellungen, sie werden weiter unten kurz referiert.

Methode.

Alle Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt, die vor der Insulineinspritzung mindestens 20 Stunden gehungert hatten. Das verwandte Insulin verdanke ich hauptsächlich der Freundlichkeit von Herrn Dr. Pietr-

kowski und der Krause-Medico-Gesellschaft. Für einige Versuche habe ich das Insulin unter Anleitung von Dr. Pietrkowski aus frischem Rinderpankreas selbst dargestellt. Das verwandte Insulin enthielt keine Konservierungsmittel (die meisten Handelspräparate enthalten viel Phenol). In Vorversuchen wurde der Titer festgestellt. Meist wurde bei den folgenden Versuchen die einfache oder doppelte Krampfdose eingespritzt, manchmal erheblich höhere Insulingaben. Ich fand keinen sicheren Unterschied zwischen der Wirkung der einfachen und der Wirkung der mehrfachen Krampfdose auf die Adrenalinsekretion.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden mit der Benediktschen Pikrinsäuremethode ausgeführt; Ablesung der zu Pikraminsäure reduzierten Pikrinsäure am Dubosqschen Kolorimeter. Für jede Normalblutbestimmung wurde aus der Ohrvene 0,2 ccm Blut, für die während der Hypoglykämie entnommene Probe meist 0,4 ccm Blut verarbeitet.

Wie oben erwähnt, verfolgte ich die etwa eintretende Adrenalinausschüttung am Verhalten der Pupille eines Auges, dessen zugehöriges oberes Halsganglion einige Tage zuvor enfernt worden war. Eine genaue Beobachtung der Pupillenweite wurde durch die Einstellung des Irisrandes im mikroskopischen Bilde (Okular = Zeiß III, Objektiv = + 10D) erreicht. Im Okular war eine Mikrometerskala eingeritzt, 10 Teilstriche derselben entsprachen bei scharfer Einstellung 2,4 mm. Im übrigen verfuhr ich so, wie es Shimidzu in der vorstehenden Arbeit geschildert hat: Die Kaninchen wurden in einen kleinen Holzkasten gesetzt, ihr Kopf wurde mit einem Halter in natürlicher Stellung fixiert, und in den meisten Versuchen wurde 2 Stunden vor Beginn der Ablesungen 0,75 g Urethan subkutan gegeben, da die Ablesung bei nicht narkotisierten Tieren wegen leichter Abwehrbewegungen beim Auseinanderhalten der Lidränder gelegentlich erhebliche Schwierigkeiten macht. Da die Kaninchenpupille bekanntlich ovale Form hat, wurde jeweils der größte horizontale und der größte vertikale Durchmesser ausgemessen. Derartige Ausmessungen wurden alle 5 oder alle 10 Minuten vorgenommen. Die Belichtung blieb während des ganzen Versuches die gleiche.

Da die durch die Ganglionentfernung gegen Adrenalin überempfindlich gewordene Iris bei dem bisher üblichen Verfahren ihre normale parasympathische Innervation beibehielt, war die Deutung der etwa eintretenden Mydriasis unsicher; jede Hemmung des zentralen Sphinktertonus mußte ebenso wie jede Adrenalinausschüttung pupillenerweiternd wirken. In den meisten Versuchen wurde, um diese Unsicherheit auszuschließen, vor Beginn der Beobachtung in die Augen 1%ige Atropinsulfatlösung eingetropft, so daß die Pupille sich stark erweiterte, und die Iris nicht mehr gegen Licht reagierte. Wie sich aus der Arbeit Shimidzus ergibt, sind derartig mit Atropin vorbehandelte, gegen Adrenalin überempfindliche Augen für den Nachweis einer Adrenalinmehrsekretion sehr gut geeignet, da Adrenalin an ihnen die Atropinmydriasis sehr erheblich verstärkt.

Versuchsergebnisse.

1. Das Verhalten der normalen (nicht adrenalinüberempfindlichen) Iris bei der Insulinvergiftung.

Da in den späteren Stadien der Insulinvergiftung starke Störungen der Atemtätigkeit und meist Krämpfe aufzutreten pflegen, war zu erwarten, daß die normale Pupille eines Auges, dessen Innervation intakt gelassen war, während der Insulinvergiftung starke Schwankungen zeigen würde. Aber wenn man vom letzten Stadium der Insulinwirkung, dem Krampfstadium, absieht, sind die Schwankungen der Pupillenweite eines normalen Auges keine sehr erheblichen, selbst wenn die parasympathische Innervation nicht durch Atropin unterbrochen wurde.

Im ganzen wurde bei 12 Tieren die Pupille des normalen Auges beobachtet, davon fünf ohne Atropineinträufelung in das Auge. In allen Fällen war der Blutzuckergehalt auf 0,06 bis 0,045% heruntergegangen, in der Mehrzahl der Versuche waren trotz Urethan Krämpfe aufgetreten (innerhalb 3 Stunden). Bei acht von diesen Versuchen zeigten die beiden Durchmesser der Pupille nur ganz geringe Schwankungen, meist um $\pm$ 0,2 mm herum, ohne daß eine Tendenz zu dauernder Veränderung festzustellen war. Zweimal zeigte die Pupille die Neigung zu mäßig starker Verengerung. In den beiden letzten Fällen wurde eine zunehmende geringe Erweiterung beobachtet. So nahmen bei einem Kaninchen, in dessen Auge kein Atropin gegeben worden war, die beiden Durchmesser von 5,0 und 6,2 mm auf 5,5 und 6,7 mm zu. Der Blutzuckergehalt war von 0,12 auf 0,045% abgesunken (in $3^1/_2$ Stunden). Beim zweiten Tier war ebenfalls kein Atropin gegeben worden, nach der Insulineinspritzung vergrößerten sich die beiden Pupillendurchmesser von 4,8 und 5,8 mm auf 5,3 und 6,7 mm (im Verlauf von $2^1/_2$ Stunden). Der Blutzucker war von 0,12 in 125 Minuten auf 0,055% abgesunken (siehe weiter unten Versuch 1). Somit ergibt sich, daß die Insulinvergiftung nur ausnahmsweise die Pupille des normalen Auges erweitert. Diese Erweiterung, die offenbar die Folge einer Hemmung des zentralen Sphinktertonus ist, fehlt, wenn das Auge zuvor mit Atropin behandelt wurde. In diesem Falle fehlte in sieben Versuchen jede Tendenz zu dauernder Erweiterung der Pupille des normalen Auges.

2. Das Verhalten der durch Herausnahme des Halsganglions überempfindlich gemachten Iris bei der Insulinvergiftung.

Im Gegensatz zur normalen Iris zeigte die Iris des überempfindlichen Auges in allen Fällen, in denen die Insulineinspritzung die

typische Hypoglykämie auslöste, die gleiche Veränderung: die Pupille wurde erheblich erweitert. Hierüber mögen die abgekürzten Versuchsprotokolle Auskunft geben.

a) Versuche ohne Atropineinträufelung.

Tabelle 1.

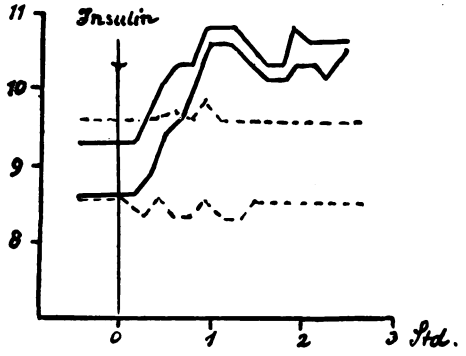
	Überempfindliches Auge		Normales Auge	
	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm
Versuch 1.				
Vorher (Blutzucker = 0,13%)	4,1—4,3	5,5	4,3—4,8	5,5—5,8
30 Minuten nach Insulin	4,3	5,5	4,6	6,0
60 » » »	5,0	6,2	4,8	6,2
90 » » »	5,5	6,7	5,0	6,5
120 » » »	5,5	7,0	5,0	6,7
(125 » » »	Blutzucker = 0,055%).			
Versuch 2.				
Vorher (Blutzucker = 0,11%)	8,9	10,1	nicht gemessen	
30 Minuten nach Insulin	9,8	10,3	»	»
60 » » »	9,8	11,0	»	»
90 » » »	11,3	12,0	»	»
(80 » » »	Blutzucker = 0,045%).			

In beiden Fällen folgte also der Insulineinspritzung eine mehr und mehr zunehmende Erweiterung des überempfindlichen Auges, dessen beide Durchmesser um 1,3 bis 2,4 mm zunahmen.

b) Versuche mit Atropinvorbehandlung der Augen.

Alle sieben Versuche verliefen gleichsinnig. Trotz Ausschaltung aller zentralen Einflüsse erweitert sich die Pupille des überempfindlichen Auges im Verlaufe einer Insulinvergiftung.

Versuch 3 ist in Kurve 1 graphisch wiedergegeben. Bei einer Herabsetzung des Blutzuckers von 0,12 auf 0,065% innerhalb 130 Minuten erweiterte sich die Pupille der entnervten Seite stark, während die Pupille der normalen Seite unverändert blieb.



Kurve 1. Kaninchen, 1,9 kg Gewicht, Urethan, Atropin in beide Augen. Verhalten des horizontalen und vertikalen Pupillendurchmessers des überempfindlichen Auges (ausgezogene Linie) und des normalen Auges (gestrichelte Linie) nach Insulin.

Die übrigen Versuche dieser Reihe sind in folgender Übersicht (unter Fortlassung aller Zwischenmessungen) zusammengefaßt.

Tabelle 2.

	Überempfindliches Auge		Normales Auge	
	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm
Versuch 4.				
Normal (Blutzucker = 0,10%)	7,9	8,6	7,7	8,9
30 Minuten nach Insulin	8,4	8,6	7,9	8,6
60 » » »	8,9	9,1	7,7	8,6
120 » » »	9,1	9,4	7,7	8,7
170 » » »	9,0	9,6	7,7	8,6
(100 » » »	Blutzucker = 0,05%).			
Versuch 5.				
Normal (Blutzucker = 0,10%)	7,2	8,2	7,0	8,6
30 Minuten nach Insulin	7,4	8,6	7,2	8,4
60 » » »	7,4	9,0	6,8	8,4
90 » » »	8,2	9,4	6,2	7,9
(100 » » »	Blutzucker = 0,04%, darauf Krampf).			
Versuch 6.				
Normal (Blutzucker = 0,10%)	7,0	8,2	7,0	9,1
30 Minuten nach Insulin	7,4	8,4	7,4	8,9
60 » » »	7,5	8,9	7,7	8,9
120 » » »	7,8	9,1	7,5	8,9
180 » » »	7,8	9,2	7,5	8,9
(170 » » »	Blutzucker = 0,05%).			

	Überempfindliches Auge		Normales Auge	
	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm
Versuch 7.				
Normal (Blutzucker = 0,12%)	7,2	8,6	nicht gemessen	
30 Minuten nach Insulin	7,4	8,9	»	»
60 » » »	7,7	9,4	»	»
120 » » »	8,2	9,6	»	»
(60 » » »	Blutzucker = 0,065%.			
(130 » » »	Krampf.)			
Versuch 8.				
Normal (Blutzucker = 0,10%)	8,2	8,9	7,9	8,9
30 Minuten nach Insulin	8,2	8,9	7,9	8,7
60 » » »	8,0	8,9	7,9	8,7
120 » » »	8,5	9,7	7,9	8,9
180 » » »	9,2	10,1	7,9	8,9
(120 » » »	Blutzucker = 0,045%.			
Versuch 9.				
Normal (Blutzucker = 0,12%)	8,9	9,4	9,1	9,6
30 Minuten nach Insulin	8,9	9,6	8,9	9,8
60 » » »	9,1	9,8	8,9	9,8
120 » » »	9,5	9,8	8,9	9,8
170 » » »	9,5	9,8	8,9	9,6
(110 » » »	Blutzucker = 0,05%.			

Es ergibt sich also, daß die überempfindliche Iris in jedem Falle nach der Insulineinspritzung erheblich zurücktrat, so daß in den meisten Versuchen die beiden Pupillendurchmesser um über 1 mm zunahmen. Dagegen wurde am normalen Auge in dieser Versuchsreihe nur einmal eine geringe Zunahme des einen Pupillendurchmessers gesehen, dabei zeigte der andere Durchmesser eine Abnahme, d. h. die Form der Pupille veränderte sich etwas, ohne daß von einer echten Erweiterung gesprochen werden kann. Die Erweiterung der Pupille des überempfindlichen Auges pflegt schon bald nach der Insulineinspritzung, d. h. lange ehe die Krämpfe einsetzen, zu beginnen.

In zwei weiteren Versuchen löste die Einspritzung des (an anderen Kaninchen wirksam befundenen) Insulins keine Hypoglykämie aus: Nun fehlte auch die Mydriasis am überempfindlichen Auge.

Versuch 10: Anstieg des Blutzuckers in $1^1/_2$ Stunden von 0,10 auf 0,13%, beide Pupillen bleiben während der $2^1/_4$ Stunden nach der Einspritzung ganz unverändert.

Versuch 11: Anstieg des Blutzuckers in 70 Minuten von 0,11 auf 0,13%. Die Durchmesser der Pupille des überempfindlichen Auges gehen von 5,5 und 6,7 auf 5,1 und 6,2 mm (in 60 Minuten) zurück. Keine Messungen am Normalauge.

Dafür, daß die Mydriasis des überempfindlichen Auges ein spezifischer Insulineffekt ist, spricht dann weiter die Tatsache, daß es gelingt, durch Traubenzuckereinspritzungen die in der Insulinvergiftung stark erweiterte Pupille allmählich wieder zu verkleinern. Aber es dauert eine bis mehrere Stunden, bis der Anfangswert wieder erreicht ist.

3. Versuche nach Rückenmarksdurchtrennung.

Für die Beurteilung der oben erwähnten Ergebnisse sind die Versuche entscheidend, in denen die Adrenalinsekretion unterbunden worden war. Da zu vermuten war, daß die Hypoglykämie durch zentralen Angriff adrenalinausschüttend wirksam ist, wurden eine Reihe von Versuchen an Kaninchen durchgeführt, deren nervöse Verbindungen zwischen Zentralnervensystem und Nebennieren durch eine Durchtrennung des Rückenmarks in der Höhe des ersten Brustwirbels unterbrochen worden waren. Im ersten Versuch wurde kein Atropin ins Auge gegeben; er ist also nicht entscheidend, denn Veränderungen des Tonus des Sphinkterzentrums behielten ihre Wirksamkeit auf die Iris. Das Ergebnis dieses Versuches war folgendes:

Tabelle 3.

Versuch 12.

	Überempfindliches Auge		Normales Auge	
	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm
Normal (Blutzucker = 0,12%)	3,8	5,3	4,0	5,3
30 Minuten nach Insulin	3,8	5,3	4,0	5,3
60 » » »	4,0	5,3	4,0	5,3
90 » » »	4,3	5,5	4,0	5,3
120 » » »	4,8	6,2	4,3	5,7
(110 » » »	Blutzucker = 0,045%).			
(125 » » »	allgemeine Krämpfe mit starker Mydriasis beiderseits.)			

Es handelt sich bei diesem Versuch 12 um das gleiche Tier, bei dem 3 Tage zuvor der Versuch 1 durchgeführt worden war. Im

Vergleich mit jenem unter ganz gleichen Bedingungen und mit der gleichen Insulinmenge ausgeführten Versuche ergibt sich, daß die Mydriasis der beiden nicht atropinisierten Augen nach der Rückenmarksdurchtrennung geringer ist, besonders auf der entnervten Seite bleibt die nach 120 Minuten gemessene Zunahme der beiden Pupillendurchmesser mit + 1,0 und 0,9 mm erheblich zurück gegen die im Vorversuch erhaltenen Werte: + 1,8 und 1,7 mm. Da auch das normale Auge eine Erweiterung der Pupille zeigte, kann die beobachtete Mydriasis des überempfindlichen Auges nicht als Beweis für eine Adrenalinabgabe (durch direkten Angriff an den Nebennieren) angesehen werden, vielmehr dürfte mit Sicherheit eine Hemmung des Okulomotoriuszentrums im Spiele sein.

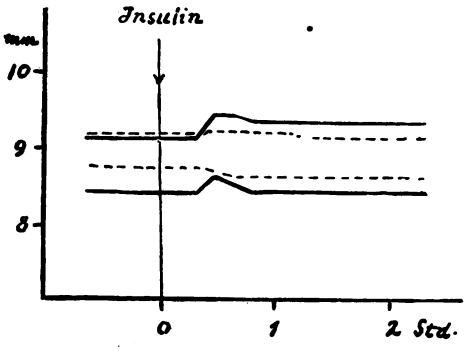
Um die zentralen Einflüsse wieder ganz auszuschalten, wurden die weiteren Versuche am atropinisierten Auge vorgenommen. Nun blieb nach der Rückenmarksdurchtrennung die Erweiterung der Pupille des überempfindlichen Auges aus.

Tabelle 4.

	Überempfindliches Auge		Normales Auge	
	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm	vertikaler Durchmesser in mm	horizontaler Durchmesser in mm
Versuch 13.				
Normal (Blutzucker = 0,10%)	8,4	9,1	8,7	9,1
30 Minuten nach Insulin	8,6	9,1	8,6	9,1
60 » » »	8,4	9,4	8,4	9,4
120 » » »	8,4	9,4	8,4	9,4
(120 » » »	Blutzucker = 0,045%, Tier moribund).			
Versuch 14.				
Normal (Blutzucker = 0,095%)	7,9	8,4	7,9	8,4
30 Minuten nach Insulin	7,7	8,4	7,4	8,4
60 » » »	7,4	8,4	7,4	8,4
120 » » »	7,2	8,4	7,2	8,4
180 » » »	7,2	8,4	7,2	8,2
(190 » » »	Blutzucker = 0,05%).			

Versuch 13 wurde am gleichen Kaninchen wie 6 Tage zuvor Versuch 4 ausgeführt, der Unterschied im Verhalten der Pupille des überempfindlichen Auges ist eindeutig!

Versuch 15 ist in Kurve 2 graphisch wiedergegeben.



Kurve 2. Kaninchen, 1,4 kg Gewicht, Rückenmark tags zuvor durchtrennt, Urethan, Atropin in beide Augen. Verhalten des horizontalen und des vertikalen Pupillendurchmessers des überempfindlichen Auges (ausgezogene Linie) und des normalen Auges (gestrichelte Linie) nach Insulin.

Nach der Durchschneidung des Rückenmarkes hat also die Insulinvergiftung keinen Einfluß auf die Weite des überempfindlichen, mit Atropin behandelten Auges. Hieraus muß geschlossen werden, daß die am normalen Tier beobachtete Mydriasis des überempfindlichen, mit Atropin behandelten Auges die Folge einer Ausschüttung von Adrenalin ist; diese Adrenalinausschüttung wird vom Zentralnervensystem aus in Gang gesetzt.

4. Grad der Adrenalinmehrabgabe in der Insulinvergiftung.

In zahlreichen Einzelversuchen hat Shimidzu an Kaninchen mit ganz der gleichen Methode, wie ich sie in den vorliegenden Versuchen anwandte, den Einfluß von Adrenalindauerinfusionen auf die Pupillenweite des überempfindlichen, mit Atropin behandelten Auges untersucht und gefunden, daß eine eben deutliche Erweiterung meist schon durch 0,1 Tausendstel mg Adrenalin pro Kilo und Minute, mit gleichmäßiger Geschwindigkeit während 15 Minuten oder mehr in die Ohrvene eingeflößt, ausgelöst wird, daß 0,3—0,4 Tausendstel mg pro Kilo und Minute meist eine sehr beträchtliche Mydriasis herbeiführen, und daß 1 Tausendstel mg pro Kilo und Minute noch nicht maximal mydriatisch wirkt. Gleiche Ergebnisse hatten eigene Versuche. Es darf also geschlossen werden, daß bei der Insulinhypoglykämie oft ein kräftiger Adrenalinmehrsekretionsstrom abgegeben wird, so daß die Mehrabgabe über 0,5 Tausendstel mg pro Kilo und Minute betragen kann. Gelegentlich nähern sich die Werte der Adrenalinmehr-

abgabe 1 Tausendstel mg pro Kilo und Minute; so fand ich bei dem in Versuch 8 verwendeten Kaninchen bei der 5 Tage nach dem Insulinversuch durchgeführten Adrenalineichung, daß die Mydriasis, die 120 Minuten nach der Insulineinspritzung beobachtet wurde, einer Dauerinfusion von etwa 0,6 Tausendstel mg pro Kilo und Minute entsprach, und daß die Mydriasis 180 Minuten nach der Insulineinspritzung noch etwas stärker ist, als die nach der Dauerinfusion von 1,0 Tausendstel mg pro Kilo und Minute beobachtete Erweiterung war.

Erörterung der Versuchsergebnisse.

Sicher zu stehen scheint mir also, daß während der Insulinhypoglykämie so viel Adrenalin vermehrt in die Blutbahn geworfen wird, daß dadurch bei einem nicht insulinvergifteten Tiere eine starke Hyperglykämie ausgelöst werden müßte. Denn die Dauerinfusion von nur 0,3 Tausendstel mg pro Kilo und Minute bewirkt nach Feststellungen Trendelenburgs (2) innerhalb 1 Stunde eine starke Hyperglykämie und meist den Übertritt von Zucker in den Harn der Kaninchen.

Die Adrenalinmehrabgabe setzte in einem Teil der Versuche sehr bald nach der Insulineinspritzung ein; oft aber blieb die Pupille des überempfindlichen Auges nach der Insulineinspritzung während 1 oder 2 Stunden zunächst ziemlich unverändert, um dann rasch zunehmend weiter zu werden. Es ist zu vermuten, daß die Adrenalinausschüttung erst mit dem Eintreten einer starken Hypoglykämie in Gang kommt, diese Hypoglykämie pflegt aber bekanntlich oft erst nach 1—2 Stunden ausgesprochen zu sein.

Wie schon oben kurz erwähnt wurde, kamen kürzlich Cannon, McIver und Bliss (1) zu den gleichen Feststellungen. Diese Übereinstimmung ist um so wertvoller, als jene Autoren an einer anderen Tierart, nämlich an Katzen, und mit einer anderen Methode des Adrenalinnachweises arbeiteten. Die Adrenalinausschüttung wurde am Verhalten der Frequenz des durch Vagotomie und Entfernung der Ganglia stellata völlig entnervten Herzens verfolgt. Wenn eine Nebenniere entfernt und die andere entnervt worden war, so blieb nach der Insulineinspritzung trotz typischer Hypoglykämie die Frequenzzunahme aus, die bei gesunden Tieren schon im Beginn der Insulinwirkung ausnahmslos beobachtet wurde und hohe Grade (bis + 36 Pulse pro Minute) erreichen konnte.

Die Adrenalinausschüttung ist die Teilerscheinung einer allgemeinen zentralen Sympathikuserregung. Bei Kranken, die mit hohen Insulindosen behandelt wurden, tritt neben Mydriasis und Schwitzen

auch Blässe der Haut ein. Bei Katzen wurde neben Mydriasis Aufrichten der Haare beobachtet (Cannon). Bei Kaninchen, deren Dilatator iridis allerdings bei der Insulinhypoglykämie meist nicht unmittelbar erregt wird, findet sich in dem hypoglykämischen Zustand eine sehr starke Vasokonstriktion, über die ich demnächst näheres mitzuteilen beabsichtige.

Bei teleologischer Betrachtung wird man in der kräftigen Erregung der Adrenalinsekretion durch die Insulinhypoglykämie einen regulatorisch wirksamen Vorgang sehen dürfen, der den Organismus vor den Folgen der Hypoglykämie schützen kann. Denn im Frühstadium der Insulinwirkung, solange bis das Leberglykogen geschwunden ist, wird die Adrenalinmehrgabe zu einer raschen Mobilisation des Leberglykogens und damit zu einer relativen Erhöhung des Blutzuckergehaltes führen. Auch Cannon und seine Mitarbeiter halten es für sicher, daß die geschilderten Wechselbeziehungen zwischen Insulin und Adrenalin für die Regulation des Blutzuckerspiegels von Bedeutung sind.

Zusammenfassung.

Es werden Versuche mitgeteilt, aus denen sich ergibt, daß beim Kaninchen während der Insulinhypoglykämie eine kräftige Adrenalinmehrsekretion stattfindet. Die vermehrt in den Kreislauf geworfenen Adrenalinmengen würden bei gesunden Tieren zu einer raschen Glykogenolyse und einem starken Ansteigen des Blutzuckers führen. Es wird die auch von Cannon und seinen Mitarbeitern geäußerte Vermutung ausgesprochen, daß die Förderung der Adrenalinsekretion durch das Insulin für die Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerwertes von Bedeutung ist.

Literatur.

1. W. B. Cannon, M. McIver und S. W. Bliss, Boston med. and surg. Journal 1923, Bd. 189, S. 141. — 2. P. Trendelenburg, Archiv f. d. ges. Physiol. 1923, Bd. 291, S. 39.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.
(Vorstand: Prof. Morawitz.)

Studien am menschlichen Darm.

II. Mitteilung[1]: Die Wirkung von Pharmacis auf den menschlichen Dünndarm.

Von
Prof. G. Ganter.

(Mit 8 Kurven.)

(Eingegangen am 13. III. 1924.)

Die pharmakologische Einwirkung auf den tierischen Dünndarm ist von vielen Forschern mit den verschiedensten Methoden untersucht worden. Es ist auffällig, welcher Widerspruch sich in den Versuchen der einzelnen Untersucher in bezug auf die einzelnen Stoffe äußert. Wohl wird die Verschiedenheit der Methodik einen Teil der Widersprüche erklären, indem bei einer großen Zahl von Arbeiten unter wenig physiologischen Verhältnissen gearbeitet wurde. Auch mögen die quantitativen Verhältnisse, in denen die Pharmaka angewandt wurden, in vielen Versuchen zu wenig beachtet worden sein. Die Anwendung einer vielfachen Dosis der beim Menschen üblichen, womöglich auf ein kleines überlebendes Darmstück, wird kaum dazu beitragen, das Verständnis der Arzneiwirkung am Menschen zu fördern, wenn nicht vorher nachgewiesen ist, daß das bestimmte Organ des bestimmten Tieres eine gegenüber dem Menschen in demselben Maße herabgesetzte Empfindlichkeit für das Mittel hat.

Gerade was die Physiologie und die Pharmakologie des Darmes betrifft, so wird hier die Synthese wesentlich schwerer zum Ziele führen. Dazu sind die Lebensvorgänge viel zu komplex.

Der erfolgversprechende Weg bei komplizierten Lebensvorgängen scheint mir die Analyse zu sein. Zuerst das Studium der endgültigen

1) I. Mitteilung: Pflügers Arch. 1923, Bd. 201, S. 101.

Funktion und ihrer pharmakologischen Beeinflußbarkeit, dann erst die Zerlegung in die Partiarfunktionen und Feststellung, wie die Pharmaka auf dieselben wirken.

Daß wir bei anderen Organen, z. B. beim Herzen, den Tierversuchen unsere gesamte Kenntnis verdanken, ist natürlich nicht zu bestreiten. Es war hier aber auch festgestellt, daß prinzipielle Unterschiede zwischen den einzelnen Säugerherzen nicht bestehen.

Wenn aber, wie bei der motorischen Tätigkeit des Dünndarmes, anscheinend schon bei den verschiedenen Tieren prinzipielle Unterschiede bestehen, dann bringt uns selbst das Studium am intakten Tier nicht weiter; vielmehr muß zuerst festgestellt werden, bei welchen Tieren die Vorgänge denen am Menschen entsprechen; um dies aber zu wissen, sind zuallererst Beobachtungen am Menschen erforderlich. Wie wir sehen werden, genügt es nicht, allgemeine klinische Erfahrungen heranzuziehen, um zu entscheiden, welche Tierart sich am menschenähnlichsten verhält und sich zur weiteren Untersuchung besonders eignet.

So ist es z. B. nicht statthaft, aus dem Umstande, daß Opium die Dünndarmmotilität bei der Katze und beim Kaninchen steigert, beim Meerschwein aufhebt, zu folgern, daß der Meerschweinchendünndarm dem menschlichen am nächsten steht, weil Opium am Menschen stopfend wirkt. Wird ein anderes Kriterium gewählt, so kann allzuleicht der Darm eines anderen Tieres dem menschlichen am nächsten stehen. In der Tat ist von anderen Forschern dem Darm des Kaninchens die bevorzugte Stellung zugewiesen worden.

Allerdings ist für die Untersuchung am Menschen eine besondere Auswahl der Methodik erforderlich, da am Menschen nur absolut gefahrlose Verfahren anwendbar sind.

Ein solches stellt das Röntgenverfahren dar. Mit Hilfe dieser Methode angestellte Untersuchungen am Magen-Darmtraktus des Menschen liegen ziemlich zahlreich vor. Angaben über Beobachtungen am Dünndarm sind darin aber nur ganz spärlich enthalten. Das hängt damit zusammen, daß sich die Röntgenstrahlen zur Darstellung des Dünndarmes wenig eignen. Die feine Verteilung des Baryumbreies im Dünndarm gibt häufig auch bei der Aufnahme kein klares Bild. Dann projiziert sich der schattengebende Inhalt der ganz unregelmäßig in verschiedenen Ebenen z. T. übereinander gelagerten Dünndarmschlingen derart, daß eine Entwirrung und schon die Feststellung des Dünndarmverlaufes meistens unmöglich ist. Am ehesten lassen sich mit dem Röntgenverfahren noch die Pendelbewegungen beobachten, indem sich bei besonders lebhaftem Darm bald da, bald

dort ein etwas kompakterer Schatten aus dem Chaos heraushebt. Feinere Bewegungen, wie sie z. B. die Peristaltik darstellt, können höchstens ausnahmsweise wahrgenommen werden. Tonusverminderung ist von Katsch[1]) unter Atropinwirkung aus der Breite der Schatten geschlossen worden. Tonuszunahme oder geringere Änderungen entgehen aber der Beobachtung. Zu diesen Schwierigkeiten gesellen sich noch weitere ungünstige Umstände prinzipieller Natur. Es wird eben mit dem Röntgenverfahren nur der Schatten des Darminhalts dargestellt. Dieselbe Form des Inhalts könnte aber auf verschiedene Weise zustandekommen, und es wird aus der Form des Dünndarmschattens, wenn sie überhaupt genügend feststellbar ist, z. B. nichts ausgesagt werden können über den Druck, unter dem der Inhalt steht.

Ferner liegt es in der Natur des Röntgenverfahrens, daß nur kurze Zeiträume zur Beobachtung kommen können wegen der begrenzten Leistungsfähigkeit des Apparates einerseits und wegen der Verbrennungsgefahr andererseits.

Eine erhebliche Förderung hat auch die Röntgenkinematographie, die Kästle und Brügel[2]) zum Studium der Dünndarmbewegungen angewandt haben, nicht gebracht.

Im wesentlichen mußte sich das Röntgenverfahren auf die Feststellung der Passagezeit und ihrer Beeinflussung durch Pharmaka beschränken. Aber gerade die Passagezeit wechselt schon unter normalen Verhältnissen bei ein und derselben Versuchsperson derart, daß die Verlängerung oder Verkürzung derselben schon sehr ausgesprochen sein müßte, damit bindende Schlüsse aus ihr gezogen werden können.

Mit aus diesen Gesichtspunkten heraus habe ich eine Methode ausgearbeitet, die ein eingehenderes Studium der Bewegungsvorgänge am menschlichen Dünndarm ermöglicht. Nach meiner ausgedehnten Erfahrung kann ich sagen, daß die Methode absolut gefahrlos ist. Über die Untersuchungen der normalen Bewegungsvorgänge habe ich berichtet[3]).

Das Wesen der Methode beruht darauf, daß ein in besonderer Weise auf einen etwa $1^1/_2$ m langen Gummischlauch aufgebundener Gummikranz, der durch Verschlucken in den Dünndarm des Menschen gelangt, mit Hilfe eines Drucksystems aufgebläht wird. Ein in dieses Drucksystem einge-

1) G. Katsch, Fortschritte auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen 1911, Bd. 21, S. 159 (Literaturangabe).

2) Kästle und Brügel, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 446.

3) Ganter, Pflügers Arch. 1923, Bd. 201, S. 101.

schalteter Bromoformmanometer (oder eine Mareysche Kapsel) zeichnet den auf der Darminnenwand lastenden Druck auf und gibt einen Maßstab für den Tonus der Ringmuskulatur. Kontraktionen der Darmwand führen zu Drucksteigerung im Registriersystem und äußern sich im Anstieg der Kurve.

Es war naheliegend, diese Methode auch zum Studium der Wirkung gewisser Pharmaka heranzuziehen. Über solche Untersuchungen soll in dieser und in weiteren Mitteilungen berichtet werden.

Adrenalin.

Adrenalin reizt, wie wir aus den Untersuchungen von Langley[1]) wissen, die Endplatte des Sympathikus. Am Darm ist somit eine Hemmung der motorischen Funktion zu erwarten.

In den Versuchen am überlebenden Dünndarm von Jakobj[2]), Magnus[3]), Kress[4]) sowie Hirz[5]) war eine solche Hemmung ohne weiteres zu erkennen. Magnus beobachtete allerdings einmal am ausgeschnittenen Dünndarm eine, wenn auch vorübergehende, Tonussteigerung mit vermehrten Pendelbewegungen. Salvioli[6]) sah nach kurzer Erschlaffung krampfartige Kontraktion mit Verschwinden der Peristaltik.

Am Darm in situ wurde von Boruttau[7]), Pal[8]), Langley[9]) eine Abnahme der Motilität gefunden. Katsch und Borchers[10]) konnten mit der Bauchfenstermethode zwar ein Sistieren der Kontraktionen feststellen, doch fanden sie, ähnlich wie Bunch[11]), manchmal Tonussteigerung.

Es bestand somit bei den meisten Untersuchern Übereinstimmung in bezug auf die hemmende Wirkung des Adrenalins auf die Kontraktionen, widersprechend lauten aber die Angaben über den Tonus.

Während beim Tier größere Dosen von Adrenalin gegeben werden konnten, waren wir bei der Gefährlichkeit des Mittels beim Menschen auf verhältnismäßig geringe Mengen angewiesen. Die größte Dosis,

1) Langley, Ergebnisse der Physiologie II., 1903, Bd. 2, S. 830.
2) Jakobj, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1891, Bd. 29, S. 171.
3) Magnus, Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 1.
4) K. Kress, Ebenda 1905, Bd. 109, S. 608.
5) O. Hirz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 318.
6) Salvioli, Arch. ital. de Biol. 1902, Bd. 37 (zit. nach Magnus).
7) Boruttau, Pflügers Arch. 1899, Bd. 78, S. 97.
8) Pal, Arch. f. Verdauungskrankh. 1899, Bd. 5.
9) Langley, Journ. of physiol. 1901, Bd. 27.
10) Katsch u. Borchers, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1913, Bd. 12, S. 225.
11) Bunch, Journ. of. physiol. 1898, Bd. 22.

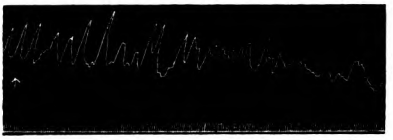
die wir subkutan gaben, betrug 1 mg, während wir intravenös höchstens $^1/_{10}$ mg bei Versuchspersonen (Studierenden der Medizin) gaben, bei denen vorher durch Injektion kleinerer Dosen festgestellt war, daß sie verhältnismäßig geringe Empfindlichkeit zeigten. Wenn bei Innehaltung dieser Vorsichtsmaßnahmen unangenehme Zwischenfälle auch nicht auftraten, so möchte ich doch empfehlen eine solche Dosis bei Gesunden nur anzuwenden, wenn durch kleinere Gaben vorher die ungefähre Empfindlichkeit festgestellt ist. Schon bei 1 mg subkutan sind die subjektiven Beschwerden bei den einzelnen Versuchspersonen sehr verschieden. Während die einen keinerlei besondere Empfindungen haben, ist bei anderen das Herzklopfen oder ein Oppressionsgefühl während einiger Minuten doch recht ausgesprochen. Einige Male, vorwiegend bei etwas schwächlichen, an sich schon blassen Individuen, trat eine leichte Rötung des Gesichts ein, während sonst ein Blaßwerden die Regel darstellte.

Was die Wirkung auf den Dünndarm anbetrifft, so zeigte sich bei subkutaner Injektion bei den verschiedenen Versuchen sehr wechselnd nach 2 bis 10 Minuten eine allmähliche Änderung der Kurve. Obgleich zweifellos eine verschiedene Empfindlichkeit bei den einzelnen Individuen für das Mittel vorhanden ist, vielleicht in Zusammenhang stehend mit dem verschiedenen Tonus des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, so möchte ich die Verschiedenheit in der Intensität und im zeitlichen Ablauf der Wirkung bei subkutaner Injektion doch vorwiegend mit der Verschiedenheit der Resorptionsbedingungen in Zusammenhang bringen. Nur so ist es verständlich, daß auch bei derselben Versuchsperson bei Anwendung desselben Präparates die quantitative und zeitliche Wirkung eine wechselnde war. Prinzipiell aber war der Erfolg bei allen Versuchen ein einheitlicher.

Als erstes ist ein langsames Absinken der Fußpunkte zu konstatieren. Da das Registriersystem geschlossen war, konnte dieses Absinken nur dadurch erklärt werden, daß bei demselben Druck die Dehnung der Darmwand zunahm, daß somit der Tonus nachließ.

Mit der Abnahme des Tonus ging regelmäßig auch eine Verkleinerung der Kontraktionen einher. Zuweilen werden auch bei dieser Abnahme der Kontraktionshöhe Unregelmäßigkeiten beobachtet, wie die beigegebene Kurve 1 zeigt. Zuweilen blieb aber die Schlagfolge regelmäßig. Nur ganz vereinzelt wurden die Kontraktionen so klein, daß sie nicht mehr erkennbar wurden. In der Regel nahm die Kontraktionshöhe ab, bis der Tonus den tiefsten Punkt erreicht hatte. Dies trat im allgemeinen 10 bis 20 Minuten nach der Injektion

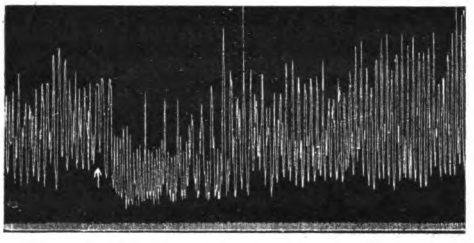
ein. Dann begann die Kurve wieder anzusteigen und 30 bis 40 Minuten nach der Injektion war im allgemeinen der Anfangstonus wieder



Kurve 1[1]). Bei ↑ 0,8 mg Adrenalin subkutan.

erreicht. Dann hatten die Kontraktionen auch ihre normale Höhe wieder erlangt und damit war die Wirkung der Injektion abgeklungen. Die Frequenz der Kontraktionen blieb, sofern ein Unregelmäßigwerden die Auszählung nicht unmöglich machte, konstant.

Wurde Adrenalin intravenös gegeben, dann traten prinzipiell dieselben Erscheinungen, nur zeitlich zusammengedrängt, auf. Beifolgende Kurve 2 soll als Beispiel dienen. Der Pfeil in der Kurve



Kurve 2. Bei ↑ 0,05 mg Adrenalin intravenös. Vor dem Pfeil normale Kontraktionen, in denen die Atembewegungen gewisse Unregelmäßigkeiten verursachen. Die kleinen Schwankungen kurz nach der Adrenalininjektion sind reine Atemschwankungen (vgl. Text).

zeigt die intravenöse Injektion von 0,05 mg Adrenalin an. Alsbald nach der Injektion sinkt die Kurve ab. Es ist noch eine etwa normale Kontraktion zu erkennen; dann folgen sich nunmehr in kleineren Intervallen Schwankungen, die man geneigt sein könnte ebenfalls als Kontraktionen aufzufassen. Daß es sich hierbei aber nicht um Dünndarmkontraktionen handelt, konnte ich an einem anderen solchen Versuche nachweisen, wo diese kleinen Schwankungen aussetzten, sobald die Atmung von der Versuchsperson angehalten wurde. Es

1) Kurve 1 und 3 mit Mareyscher Kapsel registriert; alle übrigen Kurven mit Bromoformmanometer. Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Kontraktionen der Ringmuskulatur äußern sich in der Kurve durch Anstieg.

sind dies also reine Atemschwankungen. Die Kontraktionen der Darmmuskulatur setzen vollkommen aus. Das deutliche Hervortreten der Atemschwankungen hat eine besondere Ursache. Ich erblicke nämlich in dem Größerwerden derselben auf der Höhe der Adrenalinwirkung ebenfalls einen Ausdruck für die Abnahme des Darmwandtonus. Während mit zunehmender Spannung der Darmwand die mit der Atmung einhergehenden Druckschwankungen in der Abdominalhöhle sich verhältnismäßig wenig in das Darminnere fortpflanzen, so machen sich diese Druckschwankungen dagegen sehr deutlich bemerkbar, wenn die Darmwand erschlafft ist. Bei höherem Tonus erhält die Darmwand eine gewisse Rigidität, die der Ausbreitung der Atemschwankungen auf das Darminnere hinderlich ist.

Wie aus der Kurve hervorgeht, ist die Wirkung des Adrenalins sehr flüchtig. Nach etwa 1 bis 2 Minuten beginnt der Tonus wieder anzusteigen, vereinzelt treten wieder Kontraktionen auf, die an Höhe zunehmen. Nach etwa 5 Minuten ist annähernd der ursprüngliche Tonus wieder erreicht und die Kontraktionen folgen sich wieder wie vor der Injektion. Gelegentlich waren die Kontraktionen in den nächsten Minuten etwas ausgiebiger wie vor der Injektion. Im ganzen bietet die Kurve bei intravenöser Injektion dieselben Erscheinungen wie bei subkutaner Einverleibung, nur mit dem Unterschied, daß die einzelnen Stadien der Wirkung bei der intravenösen Injektion auf einige Minuten zusammengedrängt sind.

Überblicken wir die Gesamtwirkung von Adrenalin auf den Dünndarm, so besteht diese in

einer Abnahme des Tonus und in
einer Abnahme der Kontraktionshöhe.

Die Frequenz bleibt, solange Kontraktionen überhaupt noch vorhanden sind, unbeeinflußt. Übertragen wir Bezeichnungen, die am Herzen üblich sind, auf die Darmwandmuskulatur, so ist die Wirkung des Adrenalins:

was den Tonus anbetrifft: negativ tonotrop,
was die Kontraktionshöhe anbelangt: negativ inotrop.

Ein chronotroper Einfluß ist nicht aufzufinden. Zur Feststellung einer dromotropen Wirkung wäre erforderlich, daß man systematisch mit Hilfe einer Vorrichtung, wie ich sie in meiner ersten Mitteilung beschrieben habe, eine etwaige Fortpflanzungsgeschwindigkeitsänderung untersucht. Solche Versuche sind in Aussicht genommen.

Auch über die bathmotrope Wirkung des Adrenalins ist bei der angewandten Versuchsanordnung nichts auszusagen. War doch

zur Durchführung der Untersuchungen der Druck von vornherein so eingestellt, daß der »diastolische« Innendruck oberhalb des kritischen Punktes lag.

Zur Feststellung einer bathmotropen Wirkung wäre erforderlich, daß nach einer Injektion von Adrenalin fortlaufend Bestimmungen des kritischen Punktes gemacht würden. Eine Verminderung des kritischen Druckes würde eine Reizbarkeitssteigerung, also eine positive bathmotrope Wirkung, eine Erhöhung des kritischen Druckes würde eine negative bathmotrope Wirkung anzeigen. Fräulein cand. med. Dessauer ist mit solchen Versuchen beschäftigt. Durch diese Versuche ist eine negativ bathmotrope Wirkung durch Adrenalin sichergestellt.

Aus meinen Befunden ergibt sich, daß röntgenologisch die Einwirkung des Adrenalins auf den menschlichen Dünndarm außerordentlich schwer feststellbar sein muß. Die Tonusabnahme der Darmwand bei subkutaner oder intramuskulärer Applikation ist derart gering, daß ich mir kaum vorstellen kann, wie diese Tonusabnahme bei einem Organ, das an sich so schwer darstellbar ist, röntgenologisch erkennbar werden soll, um so weniger als die Reizbarkeit dabei nur verhältnismäßig wenig herabgeht und die Kontraktionen nur selten und dann bloß ganz vorübergehend aussetzen. Weiterhin wird die kurze Dauer der Adrenalinwirkung an sich schon die Röntgenfeststellung des Effektes erschweren. Schließlich möchte ich bezweifeln, ob die Änderung der Passagezeit, die Katsch findet, auf das Adrenalin zu beziehen ist. Ich möchte aus meinen Versuchen vielmehr schließen, daß 3×1 mg Adrenalin intramuskulär pro die keinen erkennbaren Einfluß auf die Passagezeit ausübt und daß die in einem Versuch von Katsch festgestellte annähernde Verdoppelung der Passagezeit noch in die normale Variationsbreite fällt. Die intramuskuläre Applikationsweise steht zudem praktisch zwischen der intravenösen und subkutanen; die Dauer der Wirkung wird aber um so kürzer sein, je mehr sich die Applikationsweise der venösen nähert.

Bei der Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung wird dieses Mittel nicht berufen sein, in der Therapie des Darmkanals eine Rolle zu spielen. Immerhin wäre aus der festgestellten Wirkung vielleicht eine Erklärung zu erblicken für den günstigen Einfluß, der dem Adrenalin bei gastrischen Krisen zugeschrieben wird. Ob eine Beeinflussung der bei den gastrischen Krisen angenommenen Spasmen aber von per os zugeführten Adrenalintropfen zu erwarten ist, möchte ich doch bezweifeln.

Andererseits möchte ich mich der Anschauung nicht anschließen, die in der festgestellten Wirkung auf den Darm eine Gegenindikation für die Anwendung von Adrenalin erblickt, wenn, wie in letzter Zeit wiederholt berichtet wurde, Adrenalin bei lebensbedrohlichen Zuständen besonders im Anschluß an eine Operation intrakardial oder intraaortal zweckmäßig erscheint. Die Darmwirkung ist zu flüchtig, als daß sie in solchen Fällen berücksichtigt werden müßte.

Auch diagnostisch wird Adrenalin für den Dünndarm kaum eine Rolle spielen.

Atropin.

Über die Einwirkung von Atropin sind die Angaben etwas einheitlicher. Bezold und Blöbaum[1]) haben die Wirkung von Atropin auf den tierischen Dünndarm als erste festgelegt. Später wurde die Atropinwirkung auf den Dünndarm mit verschiedenen Methoden, an isolierten Stücken von Salvioli[2]), Magnus[3]), Kress[4]), Unger[5]), Hirz[6]), Trendelenburg[7]), in situ von Keuchel[8]), Jakobj[9]), Pohl[10]), Bayliss und Starling[11]), Katsch[12]), Trendelenburg[13]) u. a. studiert.

Wenn auch von einzelnen Untersuchern eine Tonuszunahme und eine Förderung der Kontraktionen durch Atropin festgestellt worden ist, so besteht jetzt kein Zweifel mehr darüber, daß am tierischen Dünndarm Atropin den Tonus senkt und die spontanen Kontraktionen aufhebt. Ob Dosen, die am Menschen nicht in Frage kommen, eine fördernde Wirkung auf Tonus und Motilität haben, ist höchstens von theoretischem Interesse. Am Menschen hat Katsch[14]) mit Hilfe des Röntgenverfahrens einzig eine hemmende Wirkung des Atropins feststellen können. Nach Verabreichung des Mittels erschienen die Dünndarmschlingen schlaff, breit und unmodelliert. Die Kerkringschen Falten waren verstrichen. Alle Bewegungsvorgänge waren

1) Bezold und Blöbaum, Untersuch. physiolog. Laborator. Würzburg 1867.
2) Salvioli, a. a. O.
3) Magnus, a. a. O.
4) Kress, a. a. O.
5) M. Unger, Pflügers Arch. 1907, Bd. 119, S. 337.
6) Hirz, a. a. O.
7) P. Trendelenburg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 81, S. 55 (Literaturangabe).
8) P. Keuchel, Dissertation Dorpat 1868 (zit. nach Trendelenburg).
9) Jakobj, a. a. O.
10) Pohl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1894, Bd. 34, S. 86.
11) Bayliss und Starling, Journ. of physiol. 1899, Bd. 24, S. 99.
12) Katsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1913, Bd. 12, S. 253.
13) Trendelenburg, Zeitschr. f. Biol. 1913, Bd. 61, S. 67.
14) Katsch, a. a. O.

herabgesetzt, ohne aber vollkommen aufgehoben zu sein. Die Hemmung der Dünndarmbewegungen war auch daraus zu entnehmen, daß die Passagezeit des Kontrastbreies im Dünndarm bei allen Versuchen eine beträchtliche Verlängerung erfahren hat.

Bei einer Patientin, die kürzlich wegen Botulismus in unserer Klinik aufgenommen war, konnte ich am Dünndarm ganz ähnliche Bilder gewinnen, wie sie Katsch vom Atropindarm gegeben hat. Dieses Verhalten bei Botulismus war zu erwarten, nachdem angenommen wird, daß das Botulisgift eine zentrale Lähmung insbesondere im Vaguskern macht. Ob die Lähmung des Nerven zentral oder peripher eintritt, ist offenbar für das Erfolgsorgan gleichgültig.

In meinen Versuchen habe ich Atropin wiederum teils subkutan, teils intravenös gegeben.

Bei subkutaner Injektion trat im Verlaut von etwa 10 Minuten die Wirkung auf den Darm ein. Auch hier sank der Fußpunkt der Kurve, wodurch die Abnahme des Tonus angezeigt wurde. Gleichzeitig verringerte sich auch die Höhe der einzelnen Kontraktionen. Die »Systole« wurde immer geringer, bis schließlich Kontraktionen überhaupt nicht mehr zu erkennen waren. Im Gegensatz zu Adrenalin war hier das Verschwinden der Kontraktionen die Regel, sofern 1 mg Atropin injiziert wurde. Der »Stillstand« des Darmes dauerte durchschnittlich etwa 1 Stunde, doch waren die Schwankungen in der Dauer ziemlich groß. Es kommt dabei weniger auf die Menge an, wenn auch größere Dosen im allgemeinen eine längere Wirkung haben, als vielmehr auf die Art und Geschwindigkeit der Resorption. Bei rascher Resorption ist die Wirkung kürzer, bei langsamer länger. Bei der raschen Resorption kreist dann wahrscheinlich mehr Atropin im Blute, als zur Stillegung der Darmbewegungen nötig wäre. Das Gewebe fängt dann den Stoff rascher ab und macht ihn unwirksam. Das Abklingen der Wirkung erfolgt entsprechend dem Eintritt der Wirkung; der Tonus steigt wieder langsam an und die Kontraktionen setzen erst klein, dann größer werdend ein. Nach 2 Stunden ist der ursprüngliche Tonus und die normale Kontraktionshöhe wieder erreicht. Die Frequenz der Kontraktionen blieb wiederum, solange sie überhaupt feststellbar war, konstant.

Die einzelnen Stadien der Wirkung sind aus der beigegebenen Kurve 3 zu ersehen, wobei bemerkt sein soll, daß der Tonusabfall in der Figur nicht genügend zum Ausdruck kommt. Es wurde bei dem Versuch die Trommel immer wieder angehalten und der gesunkene Druck im System aus folgender Überlegung heraus erneut eingestellt. Bei dem Sinken des Tonus war anzunehmen, daß der kritische Punkt

nach unten überschritten wird. Dann wäre der Reiz, der durch den Gummikranz auf den Darm ausgeübt wird, nicht mehr groß genug,

Kurve 3. 1 mg Atropin. sult. subkutan.

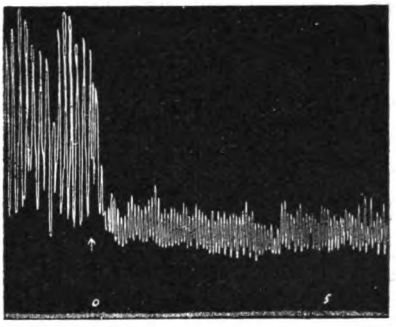
um Kontraktionen auszulösen. Hielt ich dagegen den Druck annähernd auf der ursprünglichen Höhe, so fiel dieser Grund für das Aussetzen der Kontraktionen weg. Es zeigt somit die Kurve an, daß auch eine Reizbarkeitsverminderung vorhanden war. Fräulein cand. med. Dessauer hat auch hier in gleicher Weise wie bei Adrenalin die Reizbarkeit besonders untersucht, und auch ihre Versuche ergeben ein Absinken der Reizbarkeit bis zur völligen Unerregbarkeit. Diese Aufhebung der Erregbarkeit gilt natürlich nur für den Reiz der Dehnung. Nach den Versuchen am Tier, wenn man sich vorstellt, daß die Muskulatur selbst überhaupt — nicht nur auf dem Nervenwege — erregbar ist, wäre z. B. eine wirksame Reizung mit elektrischem Strom sehr wohl denkbar.

Wurde nun den Versuchspersonen $^1/_2$ oder 1 mg Atropin intravenös eingespritzt, so trat die Wirkung ebenso prompt ein wie bei Adrenalin. Eigentliche Nebenwirkungen außer Trockenheit des Mundes wurden auch bei dieser Applikationsweise von den Versuchspersonen nicht angegeben.

Wie aus der beigegebenen Kurve 4 hervorgeht, setzen sogleich mit der Injektion die Kontraktionen wie mit einem Schlage aus; der Tonus sinkt ab. Auch zeigt das deutliche Auftreten der Atemschwankungen wiederum, wie bei Adrenalin, die Tonusabnahme der Darmwand an.

Im Gegensatz zu Adrenalin hält aber hier die erschlaffende Wirkung viel länger an. Es kann 1 Stunde und mehr vergehen, bis die ersten Kontraktionen wieder erkennbar werden. Die Erholung erfolgt meistens in der Weise, daß sich vereinzelte Kontraktionen aus den Atemschwankungen herausheben, die aber ihrem ganzen Charakter

nach den Kontraktionen vor der Injektion entsprechen. Es bilden sich dann Gruppen heraus mit völlig normaler Frequenz. Zuweilen



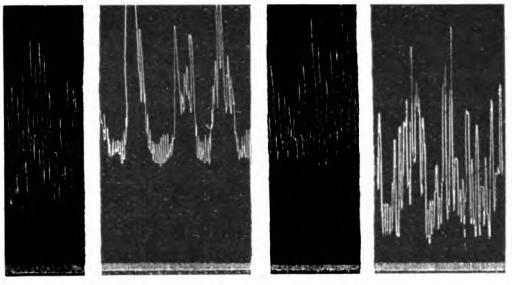
Kurve 4. Bei ↑ 1 mg Atropin. sulf. intravenös. Vor der Injektion normale Dünndarmkontraktionen. Nach der Injektion nur noch reine Atemschwankungen, deren Frequenz größer ist als die der Dünndarmkontraktionen.

scheint die Reizbarkeit etwas zu schwanken, bis schließlich die Schlagfolge sowohl als auch die Höhe der Kontraktionen wieder eine völlig normale Form annehmen. Zuweilen allerdings geht der Übergang vom Stillstand zur Norm ganz stetig vor sich, in der Weise, daß die Kontraktionen eben sichtbar werden und schon die völlig normale Frequenz aufweisen. Die Höhe der Kontraktionen nimmt dann sukzessive zu, bis diejenige vor der Injektion wieder erreicht und damit die Wirkung abgeklungen ist.

Ein Typus soll hier noch besonders herausgehoben werden, den ich wiederholt beobachtet habe und dem, wie ich annehmen möchte, klinische Bedeutung zukommt. Bei einem Studenten, der wegen hochgradiger spastischer Obstipation in meine Behandlung kam, war die Erscheinung besonders ausgesprochen. Bei diesem Patienten waren nämlich zeitweise die medikamentös nicht beeinflußten Kontraktionen bei weitem nicht so regelmäßig, wie sie sonst zu beobachten sind. Die beigegebene Kurve 5b gibt den Charakter der Darmtätigkeit am besten wieder. Hatte eine Kontraktion eingesetzt, so folgte ihr nicht eine völlige Erschlaffung, vielmehr traten nicht selten während des Abstieges der Kurve eine oder mehrere Kontraktionen auf, die meistens weniger intensiv waren als die vorhergehende. Es dauerte somit wesentlich länger, bis der ursprüngliche Druck wieder erreicht war. An der abgebildeten Kurve z. B. umfassen solche große Kontraktionen den Zeitraum von etwa vier bis fünf normalen Kon-

traktionen, wie aus einem Vergleich mit einem normalen Kurvenabschnitt desselben Patienten hervorgeht.

Ich betrachte diese Art der Kontraktionen als eine Steigerung der normalen. Indem der Darm offenbar in den meisten Fällen nicht imstande ist eine vermehrte Frequenz zu liefern, reagiert er mit einer Tonussteigerung. Anscheinend verausgabt sich die Muskulatur dabei. Denn im Anschluß an einen solchen »Berg« fallen dann nicht selten eine Reihe von Kontraktionen aus. Es entsteht ein »Tal«, in dem der Tonus verhältnismäßig gering ist. Die deutliche Ausprägung der Atembewegungen läßt diesen Schluß zu. Bei dem untersuchten Patienten beruhte die Wirkung wahrscheinlich auf einem wechselnden Tonus weniger der Darmmuskulatur an sich, als



a b c d

Kurve 5.

vielmehr auf einem Wechsel des Nerventonus, wahrscheinlich im Vagusgebiet. Während zu Beginn des Versuches diese Erscheinung nicht ausgesprochen war (Kurve 5a), sondern die Kontraktionen in der Kurve einen ungefähr konstanten Fußpunkt hatten, so änderte sich das Bild fast momentan, wenn die Vorbereitungen zu einer Injektion gemacht wurden. Der nervöse Patient gab auch zu, daß er jedesmal bei diesen Vorbereitungen eine gewisse Erregung empfunden habe. Den Wechsel in der Kurve glaube ich auf diese Weise zwanglos erklären zu können.

Doch noch eine weitere Beobachtung glaube ich als Stütze dieser Auffassung heranziehen zu können. Gab ich einem Patienten mit ähnlichen »Bergen« Adrenalin subkutan, dann blieben diese ausgesprochenen Schwankungen bestehen sowohl während des Eintrittes, als auch während des Verschwindens der Wirkung (Kurve 5d). Gab ich dagegen Atropin, so verschwanden die »Berge«, die Kontraktionen wurden regelmäßiger sowohl bei Eintritt der Atropinwirkung, als

auch während der Zeit der Erholung (Kurve 5c). Bei Anwendung von Adrenalin blieb der Tonus des Vagus unbeeinflußt, während bei Atropin der Vagustonus sukzessive ab- und später ebenso zunahm. Bei einer bestimmten Dämpfung des Vagustonus unter Atropin nahm der Tonus des Vagus anscheinend einen normalen Wert an und die Kontraktionen erfolgten wie beim Normalen. Unter Adrenalin dagegen blieb der Vagustonus selbst unbeeinflußt; nur der Tonus des Erfolgsorganes, also der Muskulatur, und die Reizbarkeit derselben nahmen aktiv ab. In dem verschiedenen Verhalten des Darmes gegen Atropin einerseits und Adrenalin andererseits scheint ein Kriterium gegeben zu sein dafür, ob der Vagustonus erhöht oder normal ist. Diese Verschiedenheit der Wirkung von Atropin und Adrenalin zeigt so recht, daß die Hemmung durch Adrenalin etwas ganz anderes darstellt, als die Herabsetzung durch Atropin. Ersteres möchte ich als aktive, letzteres als passive senkende Wirkung in bezug auf Tonus und Reizbarkeit bezeichnen.

Betrachten wir die Gesamtwirkung von Atropin auf den Dünndarm, so ergibt sich folgendes:

Der Tonus sinkt. Es besteht somit eine negativ tonotrope Wirkung.

Die Frequenz bleibt unbeeinflußt. Eine chronotrope Wirkung fehlt.

Die Kontraktionshöhe nimmt ab = eine negativ inotrope Wirkung.

Die Reizbarkeit sinkt = eine negativ bathmotrope Wirkung.

Über eine dromotrope Wirkung ist aus den angeführten Versuchen nichts auszusagen.

Die Wirkung von Atropin ist also weitgehend übereinstimmend mit derjenigen von Adrenalin. Unter besonderen Umständen läßt sich aber eine Unterscheidung der Sympathikusreizung durch Adrenalin und der Vaguslähmung durch Atropin feststellen.

Nur die Intensität und Dauer der Wirkung ist bei beiden Pharmacis verschieden zugunsten von Atropin. Der Unterschied in der Dauer der Wirkung ist bei subkutaner Applikation weniger ausgesprochen als bei intravenöser Injektion. Während hierbei die Wirkung von Adrenalin schon in wenig Minuten verschwunden ist, läßt sich der hemmende Einfluß des Atropins längere Zeit hindurch feststellen.

In diesem verschiedenen Verhalten der beiden Mittel liegt wohl auch der Grund, weshalb röntgenologisch die Wirkung von Atropin sich verhältnismäßig sicher hat feststellen lassen, während diejenige

von Adrenalin zu flüchtig und bei subkutaner Anwendung zuwenig ausgesprochen war, um vor dem Röntgenschirm mit Sicherheit festgestellt zu werden.

Kombiniert man beide Pharmaka, was ich allerdings nur bei subkutaner Applikation untersucht habe, so tritt die Wirkung nicht wesentlich früher oder später ein. Dagegen scheint die Intensität der Wirkung größer zu sein.

Im Gegensatz zu Adrenalin spielt aus diesem Grunde das Atropin in der Therapie eine weit größere Rolle. Es ist überall dort angezeigt, wo eine der genannten Funktionen pathologisch erhöht ist. In der Mehrzahl der Fälle wird für die Therapie die Herabsetzung des Tonus in Frage kommen und ein Krankheitsbild, das besonders verbreitet ist, wird, wie wir wissen, gerade durch Atropin besonders günstig beeinflußt. Es ist dies die spastische Obstipation. Da der Befund bei diesem chronischen Krankheitsbild mancherlei Ähnlichkeit aufweist mit der akuten Wirkung von Pilokarpin, so soll darauf bei der Besprechung der Pilokarpinwirkung auf den Darm näher eingegangen werden.

Bei gewissen Zuständen, die mit lokalen Spasmen des Darmes einhergehen, ist zweifellos Atropin ein vorzügliches Mittel und vielleicht noch nicht häufig genug angewandt.

So erlebt man doch nicht allzu selten, daß bei akutem oder chronischem Ileus die Operation einen hochgradigen Spasmus eines umschriebenen Darmabschnittes zeigt.

Zweifellos würde in diesen Fällen durch eine richtige Atropininjektion oft eine Beseitigung des Spasmus herbeigeführt und die Operation erspart werden können. Die Abneigung mancher Chirurgen gegen den Versuch mit Atropin in solchen Fällen ist nicht ohne weiteres verständlich. Die Gefahr einer längerdauernden Darmlähmung scheint mir nicht vorzuliegen, nachdem ich festgestellt habe, daß die Wirkung von Atropin auf den menschlichen Darm in 1 bis 2 Stunden beendigt ist.

Auch würde meines Erachtens die Verzögerung einer etwa doch nötigen Operation durch Abwarten der Wirkung um 1 bis 2 Stunden nicht von allzu großer Bedeutung sein. Am meisten empfehlenswert scheint mir die intravenöse Injektion von $^1/_2$ bis 1 mg Atropin. Ist dann nach 1 Stunde die günstige Wirkung nicht eingetreten und sind die Erscheinungen nach $1^1/_4$ bis 2 Stunden wieder dieselben wie vor der Injektion, dann ist die Operation angezeigt.

Auch vor dem Repositionsversuch von eingeklemmten Brüchen, sofern nicht infolge des langen Bestehens der Inkarzeration eine Re-

sektion des Darmstückes erforderlich erscheint, würde ich die intravenöse Anwendung von Atropin für zweckmäßig halten.

Infolge des lokalen, durch die Bruchpforte bedingten Reizes wird die Muskulatur zur Kontraktion gebracht und der Darmabschnitt zeigt eine Art von Erektion. Dieser Kontraktionszustand wird durch Atropin zweifellos herabgesetzt oder sogar gänzlich beseitigt und die erschlaffte Darmschlinge wird voraussichtlich leichter durch die Bruchpforte zurückgebracht werden können als die kontrahierte.

Allerdings wird zuweilen die Erschlaffung durch Atropin nicht den wünschenswerten Grad erreichen. Wird nämlich der Kontraktionszustand, wie wohl in den meisten Fällen, durch direkte Reizung der Darmmuskulatur hervorgerufen, so beseitigt Atropin bloß den Anteil des Tonus, der durch den Vagus bedingt ist. In solchen Fällen scheint mir eine aktive Tonusherabsetzung mit Adrenalin angezeigt. — $^1/_{20}$ mg Adrenalin intravenös oder 1 mg subkutan bei jugendlichen, sonst gesunden Individuen ist gefahrlos und dürfte noch zweckmäßiger sein als Atropin.

Schließlich kommen therapeutisch noch jene Spasmen in Frage, die an der Kardia und am Phylorus besonders häufig angetroffen werden. Das Versagen von Atropin in solchen Fällen ist bekannt. Auch hier wird von Adrenalin eine günstigere, wenn auch kürzere Wirkung zu erwarten sein. Bei einem Fall von Kardiospasmus konnte ich durch das Ösophagoskop feststellen, daß auf Adrenalin die Kardia für eine Sonde durchgängig wurde, während die Anwendung von Atropin vorher ohne Wirkung geblieben war.

Auch bei anderen Organen mit glatter Muskulatur ist Atropin ein wichtiges Mittel. Es seien hier die Gallenstein- und Nierensteinkoliken genannt, die durch intravenöse Injektion von Atropin wie mit einem Schlage beseitigt werden können. Die günstige Wirkung von Atropin ist hier aber vorwiegend symptomatisch aufzufassen. Es wird der anzunehmende Krampfzustand gelöst, aber auch zugleich die Peristaltik der Gallenwege bzw. Harnwege aufgehoben. Aus Versuchen am menschlichen Dickdarm, über die an anderer Stelle berichtet wird, glaube ich schließen zu können, daß dem Atropin vielleicht auch eine anästhetische Wirkung zukommt.

Durch die Senkung des Tonus und Aufhebung der Peristaltik wird zwar eine Erleichterung und dem hinter dem Stein etwa gestauten Sekret ein Abfluß ermöglicht; eine Herausbeförderung des Steins wird aktiv nicht bewirkt. In seltenen Fällen mag das abfließende Sekret den Stein mitreißen.

Viel zweckmäßiger erscheinen bei diesem Zustande andere Mittel, die zwar den Tonus senken, die Peristaltik aber anregen, zum min-

desten nicht herabsetzen. In einer anderen Arbeit werde ich zeigen, daß wir über solche Mittel verfügen.

Auch gegen den Spasmus des Bronchialbaums bei Asthma bronchiale wird Atropin erfolgreich angewandt.

Wenn wir uns aber vergegenwärtigen, daß wir durch Atropin nur den Vagustonus ausschalten, so ist ohne weiteres verständlich, daß nicht alle die genannten Zustände in gleicher Weise günstig beeinflußt werden. Hat nämlich der Spasmus der glatten Muskulatur eine periphere Ursache, d. h. ist er muskulär, nicht aber nervös bedingt, so kann Atropin zwar eine Linderung dadurch ergeben, daß der eine, in diesem Falle kleinere, Summand beseitigt wird, der zweite aber, da er unabhängig vom Nervensystem ist, keine Beeinflussung erfährt. Atropin bewirkt eben eine passive Herabsetzung des Tonus. Die aktive Herabsetzung durch Adrenalin hat häufig einen, wenn auch kürzeren, so doch ausgesprocheneren Erfolg. Wir sehen daher bei Asthma bronchiale durch Adrenalin oft dort noch eine günstige Wirkung, wo Atropin versagt hatte. In solchen Fällen kämen schließlich noch Medikamente in Betracht, die an der Muskulatur selbst angreifen. Von solchen machte man bisher, da man sie nicht kannte, selten und dann unter anderen Voraussetzungen Gebrauch.

Pilokarpin.

Über die Wirkung von Pilokarpin besteht im Tierexperiment erfreuliche Übereinstimmung. Die ersten Angaben über den Einfluß dieses Stoffes auf den Darm machen Harnack und H. Meyer[1]). Sie sahen nach intravenöser Injektion von 20 mg Pilokarpin nach Eröffnung des Abdomens bei Kaninchen heftige Darmkontraktionen. Magnus[2]) und Neukirch[3]) konnten am isolierten Dünndarm Tonussteigerung und Verstärkung und Irregularisierung der Kontraktionen registrieren. Nach Lidth de Jeude[4]) kommt es für den Grad der Wirkung mehr auf die Konzentration als auf die absolute Menge des Giftes der Flüssigkeit an, in der das untersuchte Darmstück sich befindet.

Trendelenburg[5]) findet mit einer differenzierten Versuchsanordnung eine Zunahme des Tonus und der Reizbarkeit, die bei höherer

1) Harnack und Meyer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1888, Bd. 12, S. 366.

2) R. Magnus, Pflügers Arch. 1905, Bd. 108, S. 1.

3) P. Neukirch, Ebenda 1912, Bd. 147, S. 153.

4) Lidth de Jeude, Ebenda 1918, Bd. 170, S. 523.

5) P. Trendelenburg, a. a. O.

Konzentration zu vielen tiefen Einschürungen führt, so daß der Darm Rosenkranzform annimmt.

Katsch[1]) sah bei seinen Bauchfensterkaninchen, also unter physiologischen Bedingungen, wie unter Pilokarpin der ganze Darm in Aufruhr gerät.

Nach v. Bergmann und Katsch[2]) steigern sich die vorher geordneten und rhythmisch verlaufenden Bewegungsvorgänge unter Pilokarpin zu wilder Unruhe und nehmen einen krampfartigen, unkoordinierten, unzweckmäßigen Charakter an. Unzweckmäßig erschienen die Bewegungen darum, weil durch die gegeneinanderlaufenden Kontraktionen der Darm mit Kraftverschwendung arbeitet und die aufgewandte Energie in krassem Mißverhältnis zu der geleisteten Verschiebung des Darminhaltes steht.

Am Menschen hat Katsch[3]) mit Hilfe des Röntgenverfahrens Untersuchungen über die Darmwirkung des Pilokarpins angestellt. Wenn dabei auch hauptsächlich auf den Dickdarm geachtet wurde, so macht Katsch doch auch einige Angaben über den Dünndarm und schreibt, daß man auf Pilokarpininjektionen auch hier die mächtigen peristaltischen Schübe, die mit »Rollbewegungen« und »Sturmwellen« bezeichnet werden, »erhaschen« könne. Die Photogramme des Pilokarpindünndarms zeigen eine sehr starke Ausprägung der Kerkringschen Falten, was besonders auffällt, wenn man daneben die Schleifen eines atropinisierten Dünndarmes sieht.

v. Bergmann und Katsch fassen die Untersuchungsresultate zusammen und stellen fest, daß unter Pilokarpin teilweise eine energische Förderung der Inhaltsbewegungen resultiert, teilweise aber durch die hochgradigen Spasmen dem Vorrücken des Darminhalts hartnäckige Hindernisse entgegengesetzt werden.

Nach dieser Übereinstimmung der Untersuchungsbefunde beim Tier und Menschen wäre über diesen Stoff nicht mehr viel hinzuzufügen, da Pilokarpin bisher in der Therapie des Magen-Darmkanals wenig Bedeutung erlangt hat. Das Studium des Pilokarpins hat jedoch eine große theoretische Bedeutung, da durch dieses Gift akut Zustände hervorgerufen werden können, die wir beim Menschen als chronische Krankheit wiederfinden.

Die Nebenerscheinungen dieses Mittels sind auch bei Anwendung nicht maximaler Dosen schon recht beträchtlich, daß ich annehmen möchte,

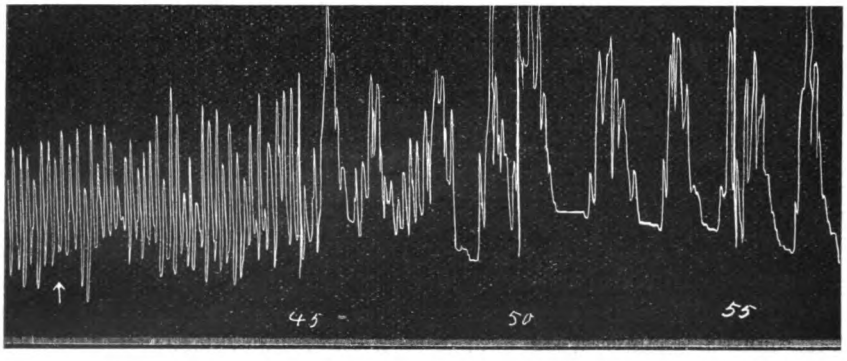
---

1) Katsch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie 1912, Bd. 12, S. 253.
2) v. Bergmann und Katsch, Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 27.
3) Katsch, a. a. O.

daß bei Pilokarpin die Maximaldose in unseren Lehrbüchern mit 0,02 g pro dosi zu hoch angegeben ist. Bei 1 cg ist die Hautröte oft sehr stark, die Schweißsekretion profus und unangenehme Herzpalpitationen sind recht häufig. Nebenbei sei bemerkt, daß die Herzfrequenz unter Pilokarpin merkwürdig oft zunimmt und die Zahl 100 häufig überschritten wird. Der Speichelfluß ist zwar lästig, aber ohne Bedeutung. Erbrechen trat recht häufig auf, während Stuhldrang nicht zu den regelmäßigen Erscheinungen gehörte.

Es fällt auf, daß die eben genannten Erscheinungen teilweise nicht recht zu dem Bilde passen wollen, das Eppinger und Hess[1]) uns seinerzeit von der Vagotonie gegeben haben. Daraus kann man nur schließen, daß entweder Pilokarpin kein Vagusreizer oder die von Eppinger und Hess gegebenen Krankheitsbilder nicht alles Vagotonien waren. Die vagusreizende Wirkung des Pilokarpins aber scheint festzustehen.

In meinen Versuchen gab ich Pilokarpin bald subkutan, bald intravenös oder mit einem zweiten Schlauch in den Dünndarm selbst. Im Prinzip war die Wirkung dieselbe. Ich gebe hier eine Kurve (Kurve 6), die bei der letzten Applikationsweise gewonnen wurde.



Kurve 6. Bei ↑ 1 cg Pilokarpin (Dünndarm).

Gleich nach Beginn der Kurve wurde 1 cg Pilokarpin gegeben. In den ersten 5 Minuten tritt eine Neigung zu Tonussteigerung auf. Die Kontraktionen sind noch ziemlich regelmäßig. Die Höhe der Fußpunkte, von der die Kontraktionen ihren Ausgang nehmen, waren schon vor dem Versuch ziemlich wechselnd.

Nach 5 Minuten ist der Tonusanstieg schon deutlicher. Die Kontraktionen bilden ein wesentlich unregelmäßigeres Bild. Man

1) Eppinger und Hess, Die Vagotonie. Berlin, Hirschwald, 1910.

bemerkt, daß bei den einzelnen Kontraktionen hauptsächlich die »Diastole« gelitten hat. Nach dem Anstieg kehrt die Kurve häufig nicht um, vielmehr scheint sich oft auf dem Gipfel und später auf dem absteigenden Ast eine neue Kontraktion aufzusetzen und erst im Laufe von mehreren Kontraktionen kehrt die Kurve zur Ausgangshöhe zurück. Es folgen dann einzelne oder mehrere Einzelkontraktionen, worauf ein neuer »Berg« sich auftürmt.

Ich habe bei der Besprechung der Atropinwirkung schon die Bezeichnung »Berg« und »Tal« eingeführt und habe dort erwähnt, daß wir nicht selten schon ähnliche Kurven ohne medikamentöse Einwirkung finden.

Mißt man an Stellen, wo dies möglich ist, die Frequenz der Einzelkontraktionen aus, so zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit derjenigen vor der Pilokarpineinwirkung.

Die Höhe der Einzelkontraktionen ist häufig niedriger als vorher, jedoch sehen wir in den nächsten 5 Minuten auch Kontraktionen, die höher sind als die ursprünglichen. Hier fällt auch auf, daß in den »Tälern« Kontraktionen offenbar unterbleiben, und man gewinnt den Eindruck, als ob der Darm sich während des Überschreitens des Berges verausgabt hätte. Die Kurve zeigt im weiteren Verlauf noch längere Zeit ähnliches Verhalten.

Offenbar tritt unter Pilokarpin eine beträchtliche Tonussteigerung ein, die aber nicht konstant erhalten werden kann, sondern großen Schwankungen unterworfen ist. Es bilden sich so Schwankungen zweiten Grades, auf die die einzelnen Kontraktionen aufgesetzt sind.

Ob diese größeren Schwankungen auf Tonusänderung der Ringmuskulatur beruhen, die durch Schwankungen des Vagustonus bedingt ist oder als Folge der wechselnden Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans zu betrachten sind, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Das verschiedene Verhalten gegenüber Atropin und Adrenalin, das ich weiter oben besprochen habe, weist eher auf einen Wechsel des Vagustonus hin. Über die Reizbarkeit läßt sich aus der wiedergegebenen Kurve nichts Bestimmtes sagen. Aber in auch hier besonders darauf gerichteten Versuchen hat sich gezeigt, daß die Reizbarkeit, wie dies von Trendelenburg schon am Säugetierdarm festgestellt war, auch beim menschlichen Dünndarm unter Pilokarpin eine ausgesprochene Steigerung erfährt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß Pilokarpin folgende Wirkung hat:

Der Tonus ist zweifellos erhöht, wenn er auch Schwankungen unterworfen ist, die zu einer wellenförmigen Überlagerung führen. Es besteht somit eine positiv tonotrope Wirkung.

Die Frequenz bleibt unbeeinflußt.

Die Höhe der Kontraktionen wechselt. Vergleicht man den höchsten erreichten und niedrigsten Punkt mehrerer Kontraktionen, so ist eine Vergrößerung gegen die Norm anzunehmen. Man kann also von einer positiv inotropen Wirkung sprechen.

Über die positiv bathmotrope Wirkung wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

Pilokarpin verändert also alle Qualitäten in positivem Sinne, die wir von Atropin und Adrenalin negativ beeinflußt gefunden haben.

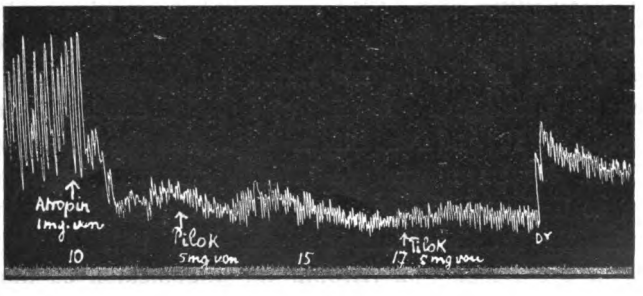
Wie schon angedeutet, finden wir ein Krankheitsbild in der Klinik verhältnismäßig häufig, unter dem wir uns die Veränderung der Darmtätigkeit etwa so vorstellen, wie ich es hier geschildert habe. Es ist dies die spastische Obstipation. Wenn wir die funktionelle Veränderung auch vorwiegend in den Dickdarm lokalisieren, so möchte ich nach meinen Versuchen doch nicht zweifeln, daß auch der Dünndarm von der Störung betroffen ist. Trotz mancher anatomischer Verschiedenheiten bildet der ganze Intestinaltraktus doch eine funktionelle Einheit. Ich werde in einer weiteren Arbeit zeigen können, daß auch der Ösophagus physiologisch und pharmakologisch ein Verhalten zeigt, das ganz dem des Dünndarms entspricht. Und auf Grund von Versuchen am Dickdarm kann ich sagen, daß auch der Dickdarm sich sowohl physiologisch als pharmakologisch in prinzipieller Übereinstimmung mit dem Dünndarm befindet. Das Verhalten des Magens ist mit einer ähnlichen Methode untersucht worden, doch hat die Eigenheit der anatomischen Verhältnisse des Magens meines Erachtens dabei nicht genügend Berücksichtigung gefunden. Es hat nicht viel Zweck, den Magen aufzublähen und dabei auftretende Druckschwankungen zu registrieren, da in einem Hohlorgan, wie dem Magen, einerseits Druckänderungen durch die Tätigkeit der verschiedensten Abschnitte hervorgerufen werden können, andererseits sehr ausgiebige Bewegungen in den einzelnen Magenteilen sich abspielen können, ohne daß Druckänderungen in der Magenhöhle aufzutreten brauchen.

Der gemessene Druck in der Magenhöhle ist eine Resultante von so vielen Variablen, daß er nur wenig Schlüsse auf die Bewegungsvorgänge der Magenwand zuläßt.

Wir sind für solche Zwecke beim Magen wieder auf das Röntgenverfahren angewiesen, und mit Hilfe dieser Methode ist festgestellt, daß wir dort, wo wir eine Veränderung im Sinne einer spastischen Obstipation bei einem Patienten annehmen müssen, auch oft eine entsprechende Veränderung in der Form und in den Bewegungsvor-

gängen des Magens feststellen können: Der Tonus der Magenwand ist gesteigert, die Peristaltik ist lebhaft, der Schluß des Sphincter pylori ist stärker als normal. Die Magenentleerung ist häufig verzögert. Da öfters in solchen Fällen auch eine vermehrte Salzsäurebildung des Magens nachzuweisen ist, so wird die Entleerung und der Pylorusschluß mit diesem Befunde in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Ich glaube, daß es sich hier mehr um eine Begleiterscheinung handelt, und daß die gemeinsame Ursache in der Erhöhung entweder des Vagustonus oder des Tonus der glatten Muskulatur überhaupt zu suchen ist.

Das Mittel, das wir therapeutisch bei der spastischen Obstipation anwenden, ist das Atropin. Es wirkt immer dann prompt, wenn ein erhöhter Vagustonus anzunehmen ist. Da durch Atropin auf der Höhe der Wirkung der Vagus vollkommen blockiert wird, so werden die vorhandenen Beschwerden infolge der Tonusabnahme verschwinden, aber zugleich infolge der negativ inotropen und bathmotropen Wirkung des Atropins auch die Kontraktionen aufhören. Die häufig bei diesem Krankheitsbild zu beobachtende Beförderung des Stuhles kann offenbar nicht auf der Höhe der Atropinwirkung eintreten, vielmehr müssen wir annehmen, daß dann am ehesten der Stuhl erfolgt, wenn die Höhe der Wirkung auf den Darm noch nicht eingetreten oder schon vorüber ist, zu einer Zeit also, wo zwar der Tonus schon nachgelassen hat, die Kontraktionen aber zu einer Austreibung genügen. Die Atropinempfindlichkeit des Darmes scheint nun bei verschiedenen Menschen nicht ganz gleich zu sein. Aus folgenden Versuchen scheint mir das hervorzugehen: In der Kurve 7

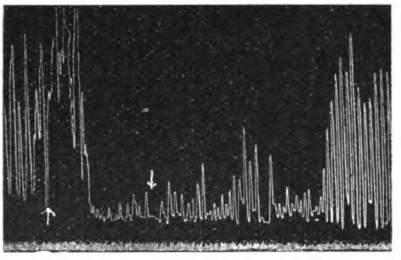


Kurve 7.

ist die Atropinwirkung wie in der Kurve 4 prompt eingetreten. Es wurde nun versucht, den Atropinstillstand zu durchbrechen, indem nach etwa 2 Minuten 5 mg Pilokarpin ebenfalls intravenös verabreicht

wurden. Es trat daraufhin keinerlei Effekt ein. Bei einer weiteren intravenösen Injektion von 5 mg Pilokarpin wurde ebenfalls am Stillstand nichts geändert und auch der Tonus wurde nicht erkennbar beeinflußt; selbst bei Steigerung des Innendrucks nach weiteren 3 Minuten blieb der Darm in Ruhe wie vorher. In diesem Falle war somit die Blockierung eine vollkommene.

Bei einer anderen Versuchsperson (Kurve 8) war dieselbe Dosis von demselben Atropin wie in Kurve 7 ebenfalls intravenös gegeben



Kurve 8. Bei ↑ 1 mg Atropin. sulf. intravenös. Bei ↓ 0,5 cg Pilokarpin intravenös.

worden. Der Erfolg trat ebenfalls, wenn vielleicht auch nicht so vollkommen, ein. Wenige Minuten nach intravenöser Injektion von 5 mg Pilokarpin war die ursprüngliche Höhe der Kontraktionen wieder erreicht.

Bei spastischer Obstirpation ist die Herabsetzung des Vagustonus durch Atropin vielleicht noch wechselnder. Für die Therapie kann das nicht gleichgültig sein. Gibt man nämlich zu kleine Dosen von Atropin, so wird in den Fällen, in denen der Vagustonus hoch ist, die Herabsetzung nicht oder nur kurze Zeit genügen, um die Beschwerden zu beseitigen. Häufig wird dabei ein Stuhlgang nicht erzielt werden. In anderen Fällen wird dieselbe Dosis zu stark wirken, d. h. der Darm wird zu intensiv und für zu lange Dauer stillgelegt, so daß auch hier der Erfolg, nämlich der Stuhlgang, nicht eintritt. In der Praxis scheint mir der erste Fall häufiger vorzukommen, da die Dosen von Atropin im allgemeinen zu niedrig gegeben werden.

Da man ohne Untersuchungen, wie ich sie angestellt habe, über den Grad der Vagustonussteigerung nichts Sicheres aussagen kann, und diese Untersuchungen meistens nicht durchzuführen sind, so halte ich folgende Medikation für die richtigste:

Man gibt etwa 3mal täglich mindestens 1 mg Atropin, und zwar in Abständen von 3 bis 4 Stunden. Es wird jedesmal dann, wenn die Wirkung der vorhergehenden Dosis abklingt, eine neue Senkung des Tonus erzielt. Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Stuhlgang eintritt, ist dann sehr groß, da theoretisch nach dem Gesagten sechsmal die Vorbedingungen dazu erfüllt sind.

Sehr zweckmäßig und häufig erfolgreicher ist die Kombination der Atropinmedikation mit einem der üblichen Abführmittel. In der Praxis wird diese Medikation denn auch häufig angewandt. Allerdings ist die Summation der Wirkung nicht so einfach, wie man sie sich wohl allgemein vorstellt. In einer folgenden Arbeit, in der die Wirkung der Abführmittel analysiert wird, werde ich darauf näher eingehen müssen.

Bei einer Reihe von Patienten mit den Erscheinungen der spastischen Obstipation wird aber mit der Atropinmedikation nichts auszurichten sein. Es sind das jene Formen, bei denen die Obstipation nicht durch einen vermehrten Tonus des Vagus, sondern durch eine rein muskuläre Tonussteigerung bedingt ist. Hier wird zwar durch Atropin der Tonusanteil, der durch den Vagus gegeben ist, beseitigt werden können, die überwiegende muskuläre Tonussteigerung aber, die die eigentlichen Erscheinungen macht, bleibt dabei unbeeinflußt. Hier wird Adrenalin eher Erfolg versprechen. Noch wirksamer aber müßten Mittel sein, die, in der Muskulatur selbst angreifend, den Tonus herabsetzen. Auch über diese Mittel wird in einer späteren Arbeit zu berichten sein.

Zur Übersicht soll hier nochmals die Wirkung der drei angeführten Stoffe auf die Partiarfunktionen in Tabellenform zusammengestellt sein.

Wirkung	Adrenalin	Atropin	Pilokarpin
tonotrop	negativ	negativ	positiv
chronotrop	nicht	nicht	nicht
inotrop	negativ	negativ	positiv
bathmotrop	negativ	negativ	positiv

Wenn die Versuche über den dromotropen Einfluß noch durchgeführt sind, so ist die Wirkung der drei genannten Pharmaka auf die gesamten motorischen Partiarfunktionen des Darmes festgelegt.

Zweifellos ist der Körper imstande, Stoffe, die eine ähnliche Wirkung auf den Darm ausüben wie die untersuchten, zu bilden und in das Blut abzugeben. Im Adrenalin haben wir ein solches Hormon vor uns. Dem Pilokarpin scheint das Cholin zu entsprechen.

Wie aus der Zusammenstellung hervorgeht, ist die Beeinflussung der Darmbewegungen durch die untersuchten Mittel verhältnismäßig eintönig. Bei den Kenntnissen, die wir von der Funktion des Vagus und des Sympathikus am Herzen haben, kann die Eintönigkeit nicht überraschen.

Aber sowenig wir am Herzen den Sympathikusreizer als Hormon der Herzbewegungen bezeichnen, sowenig wird es statthaft sein, den Vagusreizer als Hormon der Darmbewegungen aufzufassen.

Die glatte Muskulatur des Darmes besitzt offenbar ganz ähnliche voneinander unabhängige Partiarfunktionen, die durch Vagus und Sympathikus nur in ganz groben Zügen modifiziert werden.

Für die feinere Abstufung und Beeinflussung dieser motorischen Funktionen liefert der Körper wohl noch eine ganze Reihe anderer, wahrscheinlich viel wichtigerer Hormone, über die in einer folgenden Arbeit zu berichten sein wird.

Den Herren cand. med. Fuss, Schemel, Schürger und Weber danke ich auch an dieser Stelle für ihre Mitarbeit. In den Dissertationen dieser Herren werden die einzelnen Pharmaka ausführlicher besprochen.

VII.

Aus dem Laboratorium für pathologische Physiologie des Medizinischen Instituts in Charkow (Rußland).
(Leiter: Prof. M. M. Pawlow.)

Zur Frage der hämoklasischen Krise.

Von
Dr. **Samuel Leites**,
Assistent.

(Eingegangen am 8. III. 1924.)

Die Frage der hämoklasischen Krise ist, abgesehen von ihrer praktischen Bedeutung, auch von großem theoretischen Interesse, indem durch sie manche Probleme des intermediären Stoffwechsels aufgerollt werden.

Wie bekannt, wird von Widal als Ursache der hämoklasischen Krise eine Störung der proteopexischen Leberfunktion angenommen, die dazu führt, daß die höheren Eiweißabbauprodukte in den allgemeinen Blutstrom gelangen. Die Widalsche Theorie wird durch die Ansicht begründet, daß die vom Darm resorbierten Peptone und Albumosen auf dem Wege der Pfortader in die Leber gelangen, wo eben ihr weiterer Abbau bis zu den Aminosäuren stattfindet. Auf die Arbeiten von E. Abderhalden hinweisend, durch die festgestellt wird, daß in V. porta alle Endprodukte des Eiweißzerfalls, d. h. die Aminosäuren, angetroffen werden, während man die Peptone und Albumosen nur spurweise findet, will Junkersdorf dagegen überhaupt keine proteopexische Funktion der Leber anerkennen. Indem er betont, daß bei der Widalschen Probe große Eiweißmengen eingeführt werden, kommt Junkersdorf zu der Ansicht, daß eben infolge dieser übermäßigen Eiweißzufuhr es zu einem erzwungenen, »unphysiologischen« Übergange desselben in die Pfortader kommt, und zwar dadurch, daß die fermentative Darmtätigkeit nicht imstande ist mit so großen mit einem Male eingeführten Eiweißmengen fertig zu werden.

Für diese Ansicht sprechen auch die Angaben von Rössler, Holzer und Schilling über den positiven Ausfall der Widalschen Probe bei mit Hypochlorhydrie einhergehenden Erkrankungen des Magen-Darmkanals, sowie die Arbeiten von Schiff und Stransky, die über den positiven Ausfall der Probe bei den Kindern berichten, deren fermentative Darmfunktion noch unzureichend ist und sich im Entwicklungsstadium, im Stadium der »werdenden Funktion« im Sinne von Salge befinden. Die bei der hämoklasischen Krise zu beobachtenden Gefäß- und Blutveränderungen können nach Junkersdorf einerseits durch den Übertritt ins Blut von höheren Abbauprodukten des in großen Mengen eingeführten Eiweißes erklärt werden, andererseits durch die toxische Wirkung dieser Abbauprodukte auf die Leber, was zu einer Autolyse derselben (Haschimoto und Pick, Pentimalli) und zu einem Übergang von Lebereiweiß ins Blut führt.

Schließlich betrachten manche Autoren (E. Müller, Glaser, Rössler, Framm u. a.) die hämoklasische Krise als Folge eines Reflexes vom Digestionstraktus aus auf den N. vagus, der — durch Verengerung der Bauch- und Erweiterung der Hautgefäße — zu einer relativen Leukopenie in den peripherischen Gefäßen — Verteilungsleukopenie — führt. Diese Ansicht findet ihre Bestätigung darin, daß Adrenalin und Atropin eine hemmende Wirkung auf den Eintritt der hämoklasischen Krise aufweisen, während Pilokarpin ihre Dauer verlängert. Aus diesem Grunde zählt Glaser die Widalsche Probe zu den Proben auf Vagotonie, und E. Müller will geradezu behaupten, daß der positive Ausfall der Widalschen Probe nur bei denjenigen Leberkranken zu beobachten sei, die durch Vagotonie gekennzeichnet sind. Ferner konnte Glaser die Beobachtung machen, daß die alimentäre Leukopenie bei Kindern nach Adrenalin- bzw. Atropininjektion in Leukocytose übergeht. Stocker, der nach Adrenalininjektion auch eine Hemmung im Auftreten der hämoklasischen Krise beobachten konnte, nimmt an, daß die hämoklasische Krise als Folge einer Sympatikuslähmung (Pseudovagotonie) anzusehen ist, die infolge Vergiftung durch Eiweißabbauprodukte, namentlich durch die proteinogenen Amine, wie Histamin, zustande kommt.

Während das Problem der hämoklasischen Krise seitens der Klinizisten eine ziemlich eingehende Erörterung gefunden hat, ist die Zahl der über diese Frage ausgeführten experimentalen Untersuchungen sehr beschränkt. Beim Studium dieser Frage ist es von Interesse diejenige Rolle aufzuklären, die beim Entstehen des Phänomens der Krise nicht nur die höheren Eiweißabbauprodukte, sondern auch die anderen Produkte des N-Stoffwechsels spielen. Dieser Umstand ver-

anlaßte auch uns die Wirkung der intermediären und Endprodukte des Eiweißzerfalls auf das Blutbild zu untersuchen. Wir untersuchten folgende Abbauprodukte: Harnstoff, Methylharnstoff, Oxalylharnstoff, Guanidin, Amidoguanidin, Kreatin, Karnosin, Tenosin, Glukosamin, Asparagin, Glykokoll, Phenylglykokoll und Alanin (Präparate von Merck, Kahlbaum und Bayer). Außerdem wurden auch Versuche mit Pepton und N-Pferdeserum ausgeführt. Die Stoffe wurden intravenös und subkutan, ein- und mehrmalig eingeführt. Versuchstiere waren Kaninchen. Das Blut wurde aus den Ohrvenen entnommen und es wurde die Leukocytenzahl sowie die Leukocytenformel untersucht. Bei intravenösen Injektionen untersuchten wir das Blut $^1/_2$, 1 und 2 Stunden nach der Injektion. Bei chronischer (subkutaner) Einführung wurde die Untersuchung am 7. Tage ausgeführt.

Tabelle 1.

	Dose	Leukocytenzahl			
		Norm	$^1/_2$ Stunde nach Injektion	1 Stunde nach Injektion	2 Stunden nach Injektion
Harnstoff	0,2	8,000	5,000	4,000	7,000
Methylharnstoff	0,2	10,800	6,200	3,500	9,000
Oxalylharnstoff	0,15	9,000	4,800	4,200	10,500
Guanidin	0,12	10,000	6,200	4,800	8,000
Amidoguanidin	0,05	8,600	4,200	4,200	8,200
Kreatin	0,05	8,000	6,500	6,000	8,000
Karnosin	0,01	7,500	4,000	4,000	10,000
Glukosamin	0,1	10,600	7,000	7,000	9,000
Asparagin	0,1	8,800	6,200	6,000	8,800
Thenosin	0,03	9,000	8,000	5,400	9,600
Glykokoll	0,2	9,400	6,000	6,200	10,200
Phenylglykokoll	0,2	11,000	8,200	7,000	10,000
Alanin	0,2	10,000	6,800	4,600	10,500
Pepton Witte	0,1	10,800	6,000	4,200	10,400
N-Pferdeserum	1,0	8,000	10,000	6,000	7,400

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, rufen nach intravenöser Injektion alle obenerwähnten Produkte des N-Stoffwechsels immer dasselbe Bild hervor, welches demjenigen analog ist, das nach Peptoninjektion beobachtet wird, und zwar: Leukopenie, die $^1/_2$ Stunde nach der Injektion ganz deutlich ausgesprochen ist, ihr Maximum nach 1 Stunde erreicht. Nach 2 Stunden kehrt die Leukocytenzahl zur Norm; eine nachfolgende Hyperleukocytose wird nicht beobachtet.

Sehr überzeugend ist das Resultat nach Injektion von N-Pferdeserum: hier wird nach $^1/_2$ Stunde Hyperleukocytose beobachtet, die

wohl als Schutzreaktion des Organismus betrachtet werden darf; nach einer weiteren Stunde tritt die Leukopenie auf, wie es scheint, infolge der als Resultat der parenteralen Eiweißspaltung entstehenden Abbauprodukte.

Welcher Art ist die Leukopenie, die nach Injektion von Abbauprodukten beobachtet wird? Handelt es sich um eine relative Leukopenie, Verteilungsleukopenie, als Folge einer Vaguserregung, oder ist sie als Resultat der unmittelbaren Einwirkung auf die Leukocyten zu beurteilen? Um diese Frage zu lösen, stellten wir eine Versuchsreihe auf, wo wir in die Vene gleichzeitig mit den Eiweißabbauprodukten Adrenalin (P.-D.) einführten. Es zeigte sich dabei, daß Adrenalin (der an sich selbst zur Hyperleukocytose führt) keinen Einfluß auf die Entstehung der Leukopenie hat, daß es dieselbe nicht hemmt, sondern ihre Dauer abkürzt. Als Beispiel führen wir zwei Versuche an (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Methylharnstoff + Adrenalin					
Norm	Dose	1/4 Stunde nach der Injektion	1/2 Stunde nach der Injektion	1 Stunde nach der Injektion	1 1/2 Stunde nach der Injektion
9000	0,2 Methylharnstoff + 0,3 mg Adrenalin	4,600	8,000	7,800	9,200

Guanidin + Adrenalin					
Norm	Dose	1/4 Stunde nach der Injektion	1/2 Stunde nach der Injektion	1 Stunde nach der Injektion	1 1/2 Stunde nach der Injektion
9,600	0,12 Guanidin + 0,4 mg Adrenalin	4,200	6,000	9,500	9,400

Somit ist die Leukopenie nach Injektion von Eiweißabbauprodukten durch die Einwirkung derselben auf die Leukocyten zu erklären.

Bei chronischer subkutaner Einführung (im Laufe von 6 Tagen) der Eiweißabbauprodukte kam die Leukopenie nur nach Tenosin-, Guanidin- und Karnosininjektionen zur Beobachtung; nach Injektion von anderen Produkten trat keine Veränderung in der Leukocytenzahl auf.

Was den Einfluß auf die Leukocytenformel der von uns untersuchten Produkte des N-Stoffwechsels betrifft, so verändern sie das

Blutbild im Sinne einer Vermehrung der Lymphocyten, namentlich der kleinen, bei gleichzeitiger Verminderung der Neutrophilen. Eine Ausnahme bilden Guanidin und Phenylglykokoll, die eine Vermehrung der Neutrophilen hervorrufen; allerdings ist auch nach ihrer Einwirkung die Zahl der kleinen Lymphocyten vermehrt.

Guanidin, insbesondere aber Kreatin führen zu einer starken Vermehrung der Eosinophilen (12—19%). Wird gleichzeitig mit Kreatin Adrenalin eingeführt, so bleibt die Eosinophilie aus.

Bei chronischer subkutaner Einführung der untersuchten Stoffe (im Laufe von 6 Tagen) kam die Lymphocytose nur nach Tenosin, Karnosin, und Glukosamin zur Beobachtung. Nach mehrmaliger Einführung aller anderen Stoffe war geringe Neutrophilie zu konstatieren.

Bemerkenswert ist, daß das N-Pferdeserum denselben Einfluß auf die Leukocytenformel hat, wie die Eiweißzerfallsprodukte.

Fassen wir unsere Untersuchungen zusammen, so ist hervorzuheben, daß der Einfluß der N-Stoffwechselprodukte auf das Blutbild durch Leukopenie mit relativer Lymphocytose gekennzeichnet ist. Dieser Befund setzt uns in den Stand, das Wesen der Leukopenie bei der hämoklasischen Krise näher aufzuklären. Es sind nicht nur die höheren Produkte des Eiweißzerfalls, wie die Peptone und Albumosen, als Ursache der Leukopenie bei der Widalschen Probe aufzufassen, sondern, wie aus unseren Versuchen zu ersehen ist, kann diese Leukopenie auch durch die End- und Intermediärprodukte des N-Stoffwechsels hervorgerufen werden. Es findet nämlich bei der Widalschen Probe eine vermehrte Zufuhr von N-Produkten zur Leber statt. Der letzten kommt, wie bekannt, die Rolle eines Zentrallaboratoriums des Eiweißstoffwechsels zu. Ist die Funktionstätigkeit der Leber insuffizient, so ist die letztere nicht imstande, die im Überschuß zugeführten N-Stoffwechselprodukte zu verankern und dieselben zu verarbeiten. Diese Produkte treten daher im Überschusse im Blute auf, das von End- und Intermediärprodukten des Eiweißzerfalls überschwemmt ist. Daher die Leukopenie — mutatis mutandis — handelt es sich hier um dieselbe Erscheinung, die bei der alimentären Hyperglykämie beobachtet wird. Dieser Ansicht über die Rolle der Leber in der Genese der hämoklasischen Krise entspricht vollständig der Umstand, daß, wie aus den Arbeiten von Bickel, Mann und Magath hervorgeht, nach der Leberexstirpation (bei Hunden) der Gehalt des Blutes an nicht dem Eiweiß entstammendem N und an Aminosäure-N vermehrt wird.

Schlußfolgerungen.

1. Die End- und intermediären Produkte des N-Stoffwechsels rufen bei intravenöser Injektion Leukopenie mit relativer Lymphocytose hervor.

2. Die Leukopenie bei der hämoklasischen Krise kann durch die Überschußzufuhr ins Blut, die Überschwemmung desselben von N-Stoffwechselprodukten erklärt werden, unabhängig davon, ob sie zu den primären, intermediären oder Endprodukten des Eiweißzerfalls gehören. Die Leber, als Zentrum des Eiweißstoffwechsels, spielt dabei eine wichtige Rolle.

Literatur.

Widal, Presse médicale 1920, Nr. 91; 1921, Nr. 13. — E. Abderhalden, Hoppe-Seylers Ztschr. f. physiol. Chemie 1921, Bd. 114. — Junkersdorf, Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1922, Bd. 30, S. 1—6. — E. Müller, Münch. med. Woch. 1922, Nr. 51. — Derselbe, Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 32, S. 1—4. — Glaser, Med. Klinik 1922, Nr. 11 u. Nr. 15; 1923, Nr. 16. — Rössler, Med. Klinik 1923, Nr. 10. — Framm, Münch. med. Woch. 1923, Nr. 22. — Stocker, Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1922, Bd. 79, S. 1—3. — Bickel, Wratschebnoje Delo 1923, Nr. 3—5 (russisch). — Holzer, und Schilling, Ztschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 98. — Haschimoto u. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914, Bd. 76. — Pentimalli, Ber. d. ges. Phys. u. Pharm. 1922, Bd. 11.

VIII.

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Würzburg.

Über den Harn bei perniziöser Anämie.

(Ausgeführt mit den Mitteln einer Rockefellerbeihilfe.)

Von

Dr. med. **H. Reinwein** und cand. med. **F. Thielmann.**

(Eingegangen am 22. IV. 1924).

In neuerer Zeit wird von den verschiedensten Seiten (1) immer wieder darauf hingewiesen, daß die perniziöse Anämie mit Giften intestinalen Ursprungs ätiologisch zusammenhängen könnte. Teils denkt man sich diese Gifte als Toxine, teils als proteinogene Amine, die im Darm entstehen, — sei es intermediär oder durch bakterielle Zersetzung — und unter bestimmten pathologischen Verhältnissen eine Zerstörung der roten Blutkörperchen herbeiführen sollen.

Heß und Müller (2) versuchten durch Phenyläthylamin und Histamin das Blutbild der perniziösen Anämie beim Meerschweinchen zu erzeugen. Sie erachteten diese beiden Basen aus dem Grunde für in erster Linie in Betracht kommend, weil sie in der Darmmucosa von Barger und Dale (3) isoliert werden konnten, und auch ähnliche Angaben von Berthelot (4) und Gläßner (5) vorliegen, Heß und Müller wollen nun tatsächlich eine entsprechende Veränderung des Blutbildes nach längerer subkutaner Verabreichung gefunden haben. Schenk (6) und Paul (7) konnten diese Angaben nicht bestätigen.

Uns interessierte nun die Frage, ob aus dem Harn von Kranken mit diesem ätiologisch noch völlig dunkeln Leiden irgendwelche beim Gesunden sonst nicht vorkommende Amine dargestellt werden können, ausgehend von der Annahme, daß ein Teil dieser hypothetischen Gifte doch wohl von der Niere ausgeschieden würde.

Zur Verarbeitung kamen 80 l Harn von zwei Patienten mit ausgesprochener schwerer, perniziöser Anämie, die in entgegenkommender Weise vom hiesigen Luitpoldkrankenhaus und Juliushospital zur Verfügung gestellt wurden.

Wir engten zuerst auf 10 l ein und sorgten durch Zugabe von wenig verdünnter Phosphorsäure für lakmussaure Reaktion. Dann fällten wir solange mit einer konzentrierten Gerbsäurelösung, bis kein Niederschlag mehr entstand, da wir hofften auf diese Weise den Harn von Körpern zu befreien, die die Reindarstellung der uns interessierenden Basen erschweren konnten. Diese Methode wurde von Kutscher (8) bei der Verarbeitung von Fleischextrakten ja sehr erfolgreich angewandt. Das Filtrat der Gerbsäurefällung wurde mit Baryt versetzt bis kein Bariumtanat mehr fiel. Von diesem filtrierten wir nun ab, wuschen den Niederschlag gründlich auf der Nutsche mit kaltem Wasser und versetzten das mit den Waschwässern vereinte Filtrat bis zur schwach sauren Reaktion mit Schwefelsäure. Nach gründlichem Verrühren mit etwas frisch gefälltem Bleihydroxyd saugten wir vom Barium- und Bleisulfat ab, brachten das Filtrat auf einen Gehalt von 5 Gewichtsprozent Schwefelsäure und fällten nun mit Phosphorwolframsäure.

Der voluminöse Niederschlag wurde am anderen Tage abgesaugt, mit 5 %iger Schwefelsäure mehrfach gewaschen und in einem großen Blechtopf mit Wasser fein verrührt. Jetzt gaben wir solange warme gesättigte Bariumhydroxydlösung hinzu, bis wir sicher waren, einen Überschuß von Bariumhydroxyd auch nach längerem Verreiben des Niederschlages in Lösung zu haben. Von dem jetzt vorliegenden Bariumphosphorwolframat und Bariumsulfat saugten wir ab und beseitigten in dem Filtrat den überschüssigen Baryt durch erschöpfendes Einleiten von Kohlensäure. Nachdem vom Bariumkarbonat abfiltriert war, engten wir die nun erhaltene Lösung von kohlensauren Basen zuerst auf freiem Feuer, dann auf dem Wasserbad zum Syrup ein, beseitigten geringe Mengen von noch vorhandenem Bariumkarbonat durch erneute Filtration und fällten jetzt die wieder eingeengten Basenkarbonate mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung.

Der reichliche Niederschlag wurde am anderen Tage abgesaugt, mit etwas alkoholischer Pikrinsäurelösung gewaschen, in Wasser gelöst und mit konzentrierter Salzsäure im Überschuß versetzt. Es schied sich Pikrinsäure aus, von der wir abfiltrierten. Den Rest der Pikrinsäure beseitigten wir aus dem Filtrat durch dreimaliges gründliches Ausschütteln mit Äther. Hierauf engten wir die salzsaure Lösung vorsichtig bis zur Trockne ein.

Es schieden sich ziemliche Mengen von Kaliumchlorid ab, die wir durch Aufnehmen des Rückstandes mit absolutem Äthylalkohol und Abfiltrieren nach Möglichkeit beseitigten. Da das alkoholische Filtrat nach Entfernung des Alkohols mit den verschiedensten Alkaloidfällungsmitteln keine brauchbaren Niederschläge gab, verwandelten wir dasselbe zwecks Reinigung durch erneute Fällung mit Phosphorwolframsäure und Zersetzung des so erhaltenen Niederschlages nach oben geschilderter Weise wiederum in eine Lösung der kohlensauren Basen.

Diese säuerten wir mit Salzsäure an und fällten mit alkoholischer Platinchloridlösung. Die Fällung nahm Kreatinin auf, wie wir nach Überführung des Platinates in das Chlorid aus den stark positiven Ausfällen der Jaffé́schen und Weylschen Proben und ferner aus der für Kreatinin so charakteristischen Fällung mit alkoholischer Chlorzinklösung ersahen.

Das Filtrat der alkoholischen Platinchloridfällung befreiten wir durch Abdunsten vom Alkohol, vom Platin durch Schwefelwasserstoff. Wir erhielten so eine Lösung von Chloriden, welche nach dem Eindampfen nochmals Kreatinin als salzsaures Salz abschied. Dieses blieb nach dem Aufnehmen mit Alkohol zurück. Die Aufarbeitung des in Alkohol löslichen Teiles der Chloride stieß auf ziemliche Schwierigkeiten.

Die Fraktion gab zwar mit 30%iger Goldchloridchlorwasserstoffsäure eine Fällung, doch war dieselbe ölig und wollte auch nach langem Stehen nicht krystallisieren. So mußten wir diesen Weg der Aufteilung verlassen. Die intensive Diazoreaktion nach Pauly (9), welche die Fraktion gab, war uns nun ein Fingerzeig, da wir wegen des positiven Ausfalles der Reaktion das Vorliegen einer Imidazolverbindung, vielleicht sogar des Histidins mutmaßen konnten.

In der Tat gelang es uns nun durch Zugabe des von Steudel (10) angegebenen so wertvollen Fällungsmittels für Histidin, nämlich der Pikrolonsäure in wässeriger Lösung, diese Base niederzuschlagen. Das Salz hatte schon nach einmaligem Umkrystallisieren den für Histidinpikrolonat angegebenen Zersetzungspunkt von 220° und gab auch den richtigen Stickstoffwert.

1. 2,215 mg Substanz geben 0,441 ccm N bei 11° und 744 mm.

	% N
Gefunden	23,43
Berechnet für $C_6H_9N_3O_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ Histidinpikrolonat	23,44

Ein weiterer Beweis für das Vorliegen des **Histidins** war es, daß auch unser reines Pikrolonat die Paulysche Diazoreaktion intensiv lieferte, während sie mit Pikrolonsäure allein negativ ausfällt. Ein Teil des ja auch nach Engeland (11) normalerweise im Harn vorkommenden Histidins war also in die alkoholische Pikrinsäurefällung mit eingegangen. Es steht dies in guter Übereinstimmung mit der Beobachtung des einen von uns (Reinwein 12), welcher in einer besonders darauf gerichteten Untersuchung darauf hinwies, daß nur zu oft Diazoreaktion gebende Substanzen zusammen mit dem Kreatinin niedergeschlagen werden und oft schwer davon ganz abzutrennen sind.

Das Filtrat der alkoholischen Pikrinsäurefällung befreiten wir durch Abdunsten vom Alkohol. Mit Hilfe von Schwefelwasserstoff und Äther stellten wir eine Lösung der Sulfate dar, aus der die Schwefelsäure mit Baryt und der überschüssige Baryt mit Kohlensäure beseitigt wurde. Die so erhaltene Lösung von Karbonaten fällten wir aus kleinem Volumen mit gesättigter wässeriger Quecksilberchloridlösung.

Die ziemlich reichliche Fällung wurde am anderen Tage abgesaugt, mehrmals mit gesättigter Sublimatlösung gewaschen und dann mit Schwefelwasserstoff in die Chloride überführt. Da diese Lösung viel überschüssige

Salzsäure enthielt, gaben wir zur Schonung unserer Basen vor dem Eindampfen Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion hinzu und beseitigten das beim Eindampfen sich abscheidende Ammoniumchlorid nach Möglichkeit durch Aufnehmen mit Alkohol.

Nun wurde mit alkoholischer Platinchloridlösung gefällt, die Fällung nach einiger Zeit abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und in Wasser gelöst. Den in Wasser schwerlöslichen Teil verwarfen wir, weil er aus Platinsalmiak bestand. Den wasserlöslichen Teil der Platinfällung verwandelten wir mit Schwefelwasserstoff in das Chlorid. Beim Einengen und besonders nach Zugabe von Alkohol schied sich Kreatininchlorid ab. Dieses stellten wir diesmal nicht nur durch den positiven Ausfall der Farbenreaktion fest, sondern auch noch durch Überführung in das charakteristische, in hübschen Flittern krystallisierenden Kreatininchloraurat. Es schmolz bei 170° (verlangt 180°).

2. 5,182 mg Substanz geben 2,241 mg Au.
3. 8,715 » » » 3,791 » »

	% Au
Gefunden	43,25; 43,50
Berechnet für $C_4H_7N_3O \cdot HAuCl_4$ Kreatininchloraurat	43,51.

Das alkoholische Filtrat des **Kreatinins** schied beim Eindampfen zur Trockne und Versetzen mit absolutem Alkohol nochmals Krystalle ab. Diesen fehlten die Reaktionen nach Jaffé und Weyl, dafür gaben sie aber mit sodaalkalischer Diazobenzolsulfosäure eine intensive Rotfärbung. Es lag somit eine vom Kreatinin gänzlich verschiedene Substanz vor. Wir fällten den neuen Körper mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure. Es bildeten sich weiche Nadeln, die sich zu Drusen anordneten. Die Krystalle schmolzen unter Aufschäumen bei 198°. Da auch nach mehrmaligem Umkrystallisieren der Schmelzpunkt sich nicht mehr änderte, wurde zur Elementaranalyse übergegangen.

4. 6,640 mg Substanz geben 2,495 mg Au.
5. 4,280 » » » 1,617 » »
6. 5,094 » » » 3,055 » CO_2 und 0,754 mg H_2O.
7. 5,594 » » » 3,375 » » » 0,759 » » und 2,123 mg Au.
8. 6,800 mg Substanz geben 0,617 ccm N bei 15°, 744 mm B.
9. 4,258 » » » 0,402 » » » 15°, 734 » »

	% Au	% C	% H	% N
Gefunden	37,58	16,36	1,66	10,39
	37,69	16,46	1,52	10,80
	37,95	—	—	—
Berechnet für $C_7H_8N_4O_2 \cdot HAuCl_4$ Teophyllingold	37,92	16,15	1,74	10,77
Berechnet für $C_7H_{10}N_4O_2 \cdot HAuCl_4$	37,77	16,09	2,12	10,73

Da die Zahlen erträglich zu denen des Chloraurates einer **Dimethylxanthin**verbindung stimmten, stellten wir uns die Goldsalze von 1—3-Dimethylxanthin (Theophyllin) und von 3—7-Dimethylxanthin (Theobromin) dar und ermittelten die Schmelzpunkte der krystallwasserfreien Chloraurate. Es ergaben sich für Theophyllinchloraurat 215°, und für Theobrominchloraurat 238—243°. Beide Schmelzpunkte weichen also von dem unseres Goldsalzes nicht unerheblich ab, was allerdings bei der Inkonstanz der Schmelzpunkte mancher Edelmetallsalze nicht allein entscheiden kann. Schwerwiegender ist, daß wir die Paulysche Diazoreaktion mit dem Theophyllin wie mit dem Theobromin nur außerordentlich schwach erhielten und nicht entfernt in so hoher Intensität wie bei unserer Base. Wir halten das Vorliegen eines anderen Dimethylxanthins für wahrscheinlich. Es gelang uns nämlich, mit dem Körper die für Purinbasen charakteristische Fällung mit Silbernitrat bei salpetersaurer Reaktion zu erhalten, nachdem wir alles Chlor quantitativ beseitigt hatten. Obige Zusammenstellung läßt erkennen, daß auch eine an zwei Wasserstoffatome reichere Formel in Betracht gezogen werden kann.

Von den in Alkohol schwerlöslichen Chloriden war durch Filtration noch eine in absolutem Alkohol leicht lösliche Chloridfraktion abzutrennen. Aus dieser gelang es uns, **Methylguanidin** zu isolieren, doch mußten wir auch hier erst einen Umweg einschlagen. Wir fällten zuerst mit alkoholischem Platinchlorid, trennten die nicht sehr reichliche Fällung ab und verwarfen sie wegen der zu geringen Menge. Das Filtrat befreiten wir vom Alkohol und stellten in bekannter Weise wieder die Chloridlösung her. Jetzt gelang es durch Zugabe von 30%iger Goldchloridchlorwasserstoffsäure geringe Mengen eines in Nadeln krystallisierenden Salzes zu gewinnen. Der Goldwert blieb nach mehrfachem Umkrystallisieren konstant. Der Schmelzpunkt von 200° stimmte mit dem für Methylguanidinchloraurat verlangten von 198—200° ebensogut überein, wie die folgenden Analysenwerte.

10. 3,432 mg Substanz geben 1,642 mg Au.
11. 4,148 » » » 1,975 » »
12. 5,095 » » » 0,451 ccm N bei 11° und 744 mm B.

	% Au	% N
Gefunden	47,84; 47,61	10,41
Berechnet für $C_2H_7N_3HAuCl_4$ Methylguanidinchloraurat	47,74	10,19

Die Quecksilberchloridfällung hatte uns also außer Kreatinin und einer mutmaßlichen Purinbase noch das Methylguanidin ergeben, aber auch aus dem Filtrate dieser wässerigen Quecksilberfällung konnten wir schließlich noch eine reine Substanz darstellen. Wir mußten allerdings mancherlei Schwierigkeiten überwinden, so daß der Darstellungsweg äußerst kompliziert wurde.

Zuerst beseitigten wir das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff, machten mit Ammoniak alkalisch, dampften zur Trockne ein und nahmen mit absolutem Alkohol auf. Der auf diese Weise zurückbleibende größte Teil von Ammoniumchlorid wurde durch Filtration beseitigt und das Filtrat mit alkoholischem Platinchlorid gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und durch Lösen in Wasser von dem Platinsalmiak befreit. Den in Wasser löslichen Teil der alkoholischen Platinfällung führten wir mit Schwefelwasserstoff in das Chlorid über, engten zum Syrup ein und unterzogen dieses zwecks weiterer Reinigung einer Behandlung mit Essigäther. Der in diesem lösliche Teil ließ sich nicht weiter verarbeiten, der darin unlösliche aber auf folgende Weise:

Wir teilten die noch immer verhältnismäßig reichliche Fraktion wie es bei der Aufarbeitung tierischer Extrakte nach Kutscher üblich ist, in eine Purin-Histidin-Arginin-Lysinbasenfraktion. Aus den ersten drei Fraktionen war es nicht möglich einen reinen Körper zu isolieren, wohl gelang dies aber in der Lysinfraktion. Sie gab als Chlorid mit Goldchlorid versetzt allerdings noch immer ein Öl und mußte deshalb zwecks weiterer Reinigung nochmals mit alkoholischem Platinchlorid gefällt werden. Das aus der Platinfällung wieder hergestellte Chlorid konnten wir jetzt endlich mit Goldchlorid fällen. Wir erhielten eine weiche, hellgelbe, krystallinische Fällung, deren Goldwert nach mehrfachem Umkrystallisieren konstant blieb. Die Krystalle schmolzen unscharf bei 173—184°.

13. 4,238 mg Substanz geben 1,718 mg Au.
14. 3,669 » » » 1,496 » »
15. 2,894 » » » 1,181 » »
16. 9,348 » » » 0,245 ccm N bei 13° und 756 mm B.
17. 8,910 » » » 0,225 » » » 13° » 756 » »
18. 3,037 » » » 1,900 mg CO_2 und 0,805 mg H_2O.
19. 0,0970 g » » 0,0607 g » » 0,030 g »

	% Au	% N	% C	% H
Gefunden	40,54	3,11	17,07	2,97
	40,77	3,00	17,07	3,46
	40,81	—	—	—
Berechnet für $C_7H_{15}NO_2HAuCl_4$				
γ-Butyrobetain	40,65	2,89	17,30	3,32

Der Formel nach hätte hier auch das Goldsalz des Pflanzenalkaloids Stachydrin vorliegen können, welches sich mit $C_7H_{13}NO_2HAuCl_4$

nur um zwei H-Atome von der von uns angenommenen Formel $C_7H_{15}NO_2HAuCl_4$ unterscheidet. (Für Stachydrin-Goldchlorid berechnet sich 40,82% Au, 17,39% C, 2,92% H und 2,90% N.) Es sprechen aber folgende gewichtige Gründe dagegen. Erstens einmal gelingt mit unserer Base die für das Stachydrin durch den Pyrrolidinkern bedingte charakteristische Fichtenspanreaktion nicht. Ferner liegt der Schmelzpunkt des Stachydrinchloraurates mit 225° bei weitem höher als der des hier in Rede stehenden Goldsalzes. Es kann folgedessen kein Zweifel sein, daß wir es mit dem Goldsalz des **γ-Butyrobetains** zu tun haben, dessen Werte wir oben zum Vergleich angeführt haben und dessen Schmelzpunkt mit dem in der Literatur angegebenen [Takeda (13): 176°, Krimberg (14): 182—184°] in einer für Goldsalze hinreichenden Übereinstimmung steht. Auch fiel die Diazoreaktion nach Pauly bei unserer Substanz ebenso wie beim γ-Butyrobetain negativ aus.

Da das γ-Butyrobetain den Trimethylaminkern enthält, mußte es gelingen, auch aus der im Harn gefundenen Base Trimethylamin abzuspalten. Leider stand uns nur noch wenig Material für den Versuch zur Verfügung, so daß wir bei der trocknen Distillation von 0,1 g Chloraurat aus dem in Salzsäure aufgefangenen Destillat nur eine sehr geringe Menge eines Goldsalzes isolieren konnten, so das eine Analyse nicht mehr möglich war. Da der Schmelzpunkt dieses in Nadeln krystallisierenden Goldsalzes aber bei 220° lag und für Trimethylaminchloraurat 223—226° angegeben werden und außerdem bei allen Veraschungen unseres Goldsalzes der typische Geruch nach Häringslake aufgetreten war, zweifeln wir nicht, daß unsere Base ebenso wie das γ-Butyrobetain den Trimethylaminkern aufweist.

Wir möchten nicht versäumen darauf hinzuweisen, daß es uns noch gelang, an einer anderen Stelle Histidin zu isolieren, und zwar aus dem Filtrat der ersten Platinchloridfällung, welche wir aus der mit wässeriger Quecksilberchloridlösung nicht fällbaren Fraktion erhalten hatten. Die Isolierung erfolgte durch Fällung mit alkoholischem Kadmiumchlorid. Der Körper gab intensiv Diazo, fiel mit ammoniakalischer Silberlösung und auch mit wässeriger Pikrolonsäure und bot als Karbonat denselben Anblick wie Histidinkarbonat. Es gibt also bei der von uns benutzten Methode zwei Wege, um das Histidin zu isolieren.

Es interessierte uns nun noch die Frage des Vorkommens nicht flüchtiger organischer Säuren wie auch besonders von Aminosäuren. Beide Körpergruppen mußten sich in dem Filtrate der Phosphorwolframsäurefällung befinden.

Zwecks weiterer Aufarbeitung befreiten wir das Filtrat durch Baryt von der Phosphorwolframsäure und Schwefelsäure und extrahierten aus

nicht zu großem Volumen bei stark mineralsaurer Reaktion zuerst mit Essigäther zwecks Beseitigung der Hippusäure, und dann dreimal mit Äther.

Der ätherische Extrakt bildete nach Beseitigung des Äthers einen Syrup, in dem sich zu unserer Überraschung Milchsäure in nicht unerheblichen Mengen nachweisen ließ, und zwar handelte es sich um die inaktive razemische Form, die sogenannte **Gährungsmilchsäure.** Zwecks Isolierung kochten wir den Extrakt nach Aufnehmen mit Wasser mehrmals mit überschüssigem Zinkkarbonat auf, saugten ab, und engten das Filtrat ein. Es schieden sich nach einiger Zeit weiße Krystalle ab, die nach dem Absaugen und mehrfachen Umkrystallisieren schneeweiß wurden. Die Ausbeute an diesem ganz analysenreinen Zinksalz betrug 0,4 g. Tatsächlich ist die Menge der Milchsäure in dem von uns untersuchten Harnquantum aber bestimmt eine erheblich größere gewesen, da durch das mehrfache Umkrystallisieren, und wahrscheinlich auch durch die vorausgegangene Essigätherextraktion wesentliche Milchsäuremengen verloren gegangen waren.

20. 5,871 mg bei 125° getrockneter Substanz gaben 1,967 mg ZnO.

	% Zn
Gefunden	26,92
Berechnet für $(C_3H_5O_3)_2Zn$ wasserfreies, milchsaures Zn	26,86

11,070 mg lufttrockne Substanz geben 1,973 mg H_2O.

	% H_2O
Gefunden	17,82
Berechnet für $(C_3H_5O_3)_2Zn + 3\,H_2O$ gärungsmilchsaures Zn	18,16

Hätte es sich um Fleischmilchsäure gehandelt, so würden im Gegensatz zum gärungsmilchsauren Zink nur 2 Moleküle Krystallwasser (12,89% H_2O) nachweisbar gewesen sein, auch hätte die Säure die Ebene des polarisierten Lichtes rechts drehen müssen, während unsere Substanz, wie wir noch besonders nachprüften, optisch inaktiv war. Die Uffelmannsche Milchsäurereaktion war ausgesprochen positiv.

Um schließlich auf die Monoaminosäuren zu fahnden, benutzten wir die Fischersche (15) Estermethode, die wir auf den mit Essigäther und Äther nicht mehr extrahierbaren Teil des Phosphorwolframsäurefiltrates zur Anwendung brachten. Es ist uns aber trotz der erheblichen Menge Ausgangsmaterial von 80 l nicht gelungen, auch nur eine Aminosäure in reiner Form zu isolieren. Dies muß angesichts des Ansehens, dessen sich die Estermethode erfreut, nach der Richtung Bedenken erregen, ob überhaupt Monoaminosäuren, — abgesehen vom Glykokoll — von besonderen pathologischen Verhältnissen abgesehen, im Harn vorkommen.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Wir haben somit aus dem Harn von Kranken mit perniziöser Anämie isoliert und durch Analyse identifiziert:

Histidin,
Methylguanidin,
Ein Dimetylxanthin von der Formel $C_7H_8N_4O_2$,
γ-Butyrobetain,
Gährungsmilchsäure.

Das Histidin wurde zuerst von R. Engeland (a. a. O.) im normalen Harn, dann auch im Harn Tuberkulöser von Reinwein (16) und von Reinwein und Heinlein (17) im Fruchtwasser gefunden. Es ist also ein regelmäßiges Exkretionsprodukt der Niere. Neben dieser Aminosäure des Eiweißmoleküls, welche ja zu den Hexonbasen gehört, steht als wirklich sicher nachgewiesene Aminosäure des Harnes, abgesehen von besonderen Stoffwechselanomalien, nur das Glykokoll fest. Auch hier fahndeten wir vergeblich nach anderen Aminosäuren und können uns nach unseren Erfahrungen mit anderen Harnen nur dem anschließen, was Neuberg (18) anführt: »Ein Beweis dafür, daß diejenige Fraktion der N-haltigen Bestandteile des Harnes, die vielfach schlechtweg als Aminosäurenfraktion bezeichnet wird, gänzlich oder auch nur im wesentlichen aus freien Aminosäuren besteht, ist derzeit noch nicht geliefert.«

Wir erinnern daran, daß in der Muskulatur des Wirbeltieres neben dem Kreatin, das in einer Menge von meistens 4—5 pro Mille sich darin findet, eine andere Muskelbase, das Karnosin, dessen Menge auf 2—3 pro Mille veranschlagt wird, regelmäßig gefunden wird (19). Das Karnosin ist ein β-Alanylhistidin. Wenn auch bei der Schwierigkeit der Methodik noch nicht erwiesen ist, ob Karnosin im Stoffwechsel seine Alanylgruppe verliert, und als Histidin im Harn auftritt, so kann man dies doch für im hohen Maße wahrscheinlich erachten. Versuche, das Karnosin im Harn zum Nachweis zu bringen, wurden im hiesigen Laboratorium in Angriff genommen, führten wenigstens bisher zu keinem Ergebnis. Maslow (20) hat bei Verfütterung von Fleisch mit hohem Karnosingehalt keine Steigerung der Diazoreaktion nach Pauly gefunden. v. Fürth (21) nimmt hingegen einen endogenen Ursprung der diazogebenden Substanz an. Es gelang ihm zwar nicht, Histidin aus dem von ihm dargestellten Chromogen zu isolieren, er kommt aber immerhin zu dem Schluß, daß das Chromogen zwar allem Anschein nach nicht identisch mit dem Histidin als solchem, demselben jedoch nahe verwandt ist (Imidazolderivat!). Unserer Anschau-

ung nach treten also die beiden Hauptmuskelbasen in modifizierter Form im Harne wieder auf, das Kreatin, wie längst bekannt, als Kreatinin, das Karnosin als Histidin.

Das Methylguanidin wurde zum ersten Male von Achelis (22) aus dem Harn dargestellt. In der neuen Auflage seiner biogenen Amine weist Guggenheim auf die Bedenken hin, die auf Grund der Arbeiten von Ewins (23), Baumann und Ingvaldsen (24), sowie Greenwald (25) gegen die Auffassung angeführt werden, es sei das Methylguanidin als solches ein vorgebildeter Bestandteil des Harnes. Die genannten Autoren sind der Meinung, daß das Methylguanidin erst im Laufe der Darstellung durch oxydative Eingriffe (Silberbaryt oder Quecksilberazetat) aus Kreatin bzw. Kreatinin entstünde. Wenn man nun diesen Einwand einmal gelten lassen wollte, so wird derselbe doch jetzt völlig entkräftet, weil es uns in der vorliegenden Arbeit gelungen ist, das Methylguanidin mit einer Methodik zu gewinnen, bei welcher eine Oxydation des Kreatinin zu Methylguanidin schlechterdings ausgeschlossen erscheint. Wir vermieden nämlich diesmal sowohl das Silberbarytverfahren wie die Anwendung von Quecksilberazetat und fällten nach Reinigung mit Gerbsäure mit wässeriger Quecksilberchloridlösung. Somit ist unser Befund auch gleichzeitig eine Bestätigung für die Angaben von Achelis über das Vorkommen von Methylguanidin im normalen Harn.

Welcher Natur die Base $C_7H_{10}N_4O_2$ ist, müssen spätere Untersuchungen zeigen. Die intensive Diazoreaktion, das Verhalten gegen saure Silbernitratlösung und die Bruttoformel machen ein Dimethylxanthin wahrscheinlich.

Sehr interessant ist das Auftreten des γ-Butyrobetains im Harn bei perniziöser Anämie. Die Base wurde in F. Kutschers Laboratorium von K. Takeda (a. a. O.) aus Harn mit Phosphor vergifteter Hunde isoliert und mit einem Körper als identisch erwiesen, den Brieger (26) aus faulem Pferdefleisch gewonnen hatte. Sie erwies sich gleichfalls identisch mit dem von R. Willstätter (27) synthetisch dargestellten γ-n-Butyrobetain und dem Körper, den Engeland und Kutscher (28) durch erschöpfende Methylierung der γ-Aminobuttersäure erhielten. Unsere Base erwies sich als ungiftig, als wir 15 mg des Chlorides in schwach sodaalkalischer Lösung einer Maus subkutan injizierten. Das γ-Butyrobetain wurde bisher im Menschenharn noch nicht gefunden. Das Auftreten dieser Base im Harn phosphorvergifteter Hunde läßt sich auf Grund der Arbeiten von D. Ackermann (29), Engeland und Kutscher (a. a. O.) folgendermaßen erklären, wenn man auf das Eiweißmolekül als Muttersubstanz zurückgreift. Der

Abbau der Glutaminsäure ist wie der anderer Aminosäuren des Eiweißmoleküls infolge der Phosphorschädigung gehemmt, und macht schon zum Teil bei der γ-Aminobuttersäure halt. Von dieser wissen wir, daß sie zum mindesten durch Saprophytenwirkung aus Glutaminsäure entstehen kann. Diese γ-Aminobuttersäure unterliegt jetzt der Methylierung, einem Vorgang, der in der Welt der Pflanzen und der Avertebraten weit verbreitet ist, aber auch bei den Wirbeltieren schon manche Beispiele hat (Methylpyridin, Cholin, Kreatinin u. a.). Wenn wir nun im Harne bei perniziöser Anämie dem gleichen Körper begegnen, so taucht der Gedanke auf, ob nicht auch bei diesem Leiden unter anderem der oxydative Abbau (Leberschädigung) eine gewisse Behinderung erfährt.

Auf eine Oxydationshemmung ließe sich auch das Auftreten von Gährungsmilchsäure zurückführen. Prüft man die reichhaltige Literatur über das Vorkommen von Milchsäure genauer, so stellt sich heraus, daß nur in den wenigsten Fällen die Befunde durch Reindarstellung und Analysen gesichert sind. Einwandfrei steht wohl jetzt aber fest, daß Milchsäure im normalen Harn, falls nicht besondere Anstrengungen vorausgegangen sind, in nennenswerten Mengen nicht auftritt, daß sie hingegen bei Leberschädigung und Erstickungszuständen in beträchtlicher Menge gefunden werden kann (30).

Anderen Körpern als den genannten, insbesondere proteinogenen Aminen, sind wir nicht begegnet.

Literatur.

1. Therapeutische Halbmonatshefte 1920, Hft. 14, S. 376. — 2. Heß und Müller, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 293. — 3. Barger und Dale, Americ. Journal of Physiology 1910, Bd. 41. — 4. Bertrand et Berthelot, Comptes Rend. de l'Academie des sciences 1912, S. 154. — 5. Gläßner, Zeitschrift f. klin. Med. 1904, Bd. 52 und Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1905, Bd. 1. — 6. Schenk, Über die Wirkung des β-Imidazolyläthylamin auf den menschlichen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 332; 1922, Bd. 92, S. 34. — 7. I. R. Paul, The Relation of Histamin to Leukocytosis. Bull. of John Hopkins hosp. 1921, Bd. 32, S. 20. — 8. Fr. Kutscher in Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. 3, Nr. 2, S. 863. — 9. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. Nr. 42, S. 508. — 10. Steudel, Ebenda Bd. 37, S. 219. — 11. F. Engeland, Ebenda 1908, Bd. 57, S. 60. — 12. H. Reinwein, Zeitschr. f. Biologie 1924. — 13. Takeda, Pflügers Arch. 1910, Bd. 133, S. 365. — 14. Krimberg, zitiert nach Guggenheim, Biogene Amine. Verlag Springer 1924, S. 262. — 15. E. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1901, Bd. 33, S. 155. — 16. H. Reinwein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 144, S. 37. — 17. H. Reinwein und H. Heinlein, Zeitschr. f. Biologie. 1924. — 18. Neuberg in Abderhalden, Biochem. Handlexikon Nr. 4, S. 369. — 19. Literatur s. Hammarsten, Lehrb. d. physiolog. Chemie 1923, S. 453. —

20. Maslow, Biochem. Zeitschr. 1915, Nr. 70, S. 316. — 21. v. Fürth, Ebenda 1919, Nr. 96, S. 294. — 22. Achelis, Zeitschr. f. physiologische Chemie 1906, Bd. 50, S. 12. — 23. Ewins, Biochem. Journal 1916, Bd. 10, S. 103. — 24. Baumann und Ingwaldsen, Ebenda 1918, Bd. 35, S. 277. — 25. Greenwald, Journ. of the Americ. Chem. Soc. 1919, Bd. 41, S. 1109. — 26. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine 1886, Bd. 3, S. 37. — 27. R. Willstädter, Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. 35, S. 617. — 28. Engeland und Kutscher, Zeitschrift f. physiol. Chemie 1910, Bd. 69, S. 282. — 29. D. Ackermann, Ebenda 1910, Bd. 68, S. 273. — 30. Huppert-Neubauer, Analyse des Harns I und Abderhalden, Biochem. Handlexikon S. 1069.

Auch diese Arbeit hätte nicht durchgeführt werden können ohne Beihilfe der Rockefellerstiftung, die dem einen von uns (Reinwein) zur Durchführung physiologisch-chemischer Untersuchungen zur Verfügung stand.

IX.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Breslau.
(Leiter: Prof. Dr. Bittorf.)

Über die Wirkung der Kastration auf die Funktion des Knochenmarks.

Von
M. Frhr. v. Falkenhausen.

(Eingegangen am 20. III. 1924.)

Daß die Morphologie des Blutes bei endokrinen Erkrankungen Veränderungen unterliegt, darüber finden sich allenthalben in der Literatur Angaben. Ohne Zweifel bestehen also gewisse Beziehungen zwischen Drüsen mit innerer Sekretion und Knochenmarkstätigkeit. Es liegen auch bereits Arbeiten vor, die im einzelnen die Folgen der Exstirpation endokriner Drüsen registrieren. Vor allem ist die Wirkung der Thyreoidektomie aufs Knochenmark von Dubois[1]) im Tierexperiment zum Gegenstand eingehender Studien gemacht worden, die auch zu bemerkenswerten Ergebnissen geführt haben. Neben der Schilddrüse müssen in dieser Hinsicht an erster Stelle die Geschlechtsdrüsen interessieren, die ja innersekretorisch der Schilddrüse besonders nahe stehen und ebenso wie diese bei pathologischer Funktion teils mit Sicherheit, teils mit Wahrscheinlichkeit als Ursache verschiedener Krankheitsbilder angesehen werden.

Die vorhandenen Angaben über die Wirkung der Kastration auf die Blutbeschaffenheit sind durchaus unbefriedigend. Von den einen ist nach Ovariektomie bei Tieren Rückgang von Erythrocyten und Hämoglobin (Breuer und v. Seiler[2])), von anderen das Gegenteil (Pinzani[2])), von dritten endlich das Ausbleiben jeglicher Veränderung (Lüthje[2])), angegeben worden. — Aus gynäkologischer Praxis gewonnene Blutbefunde können kaum einen verwertbaren Anhaltspunkt darbieten, da es sich bei chirurgischer Entfernung von Ovarien doch fast durchweg um kranke Organe mit naturgemäß krankhafter Funktion handelt. — Die Röntgenkastration ermangelt in dieser Hinsicht vollends aller einwandfreien Versuchsbedin-

1) Bioch. Zeitschr. Bd. 82.

2) Zitiert bei Biedl, Lehrbuch.

gungen, da Röntgenbestrahlung schon an sich eine sehr erhebliche Änderung des Blutbildes bewirkt (Westmann[1]). Zudem betrifft die Röntgenwirkung offenbar elektiv das Keimepithel, nicht aber die Sertolischen Zellen, d. h. die eigentlichen Träger der innersekretorischen Funktion, die vielmehr nach Zerstörung der Keimzellen ins Wuchern geraten (Simmonds[2]). Die Persistenz des Geweihs als exquisiten Sexuszeichens bei röntgenkastrierten Rehböcken (Tandler und Gross[3]) liefert dafür den funktionellen Beweis.

Einwandfreie Vorbedingungen für kritisch verwertbare Resultate liefert demnach lediglich das Tierexperiment.

Wir haben eine Reihe solcher Versuche angestellt, über deren Ergebnis wir im folgenden berichten.

Benutzt wurden ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts aus verschiedenen Würfen, deren Alter aber nicht mehr als höchstens 5 Tage differierte. Sie wurden unter gleichen Bedingungen gehalten. Die Operationen fanden in Äthernarkose statt und verliefen praktisch ohne Blutverlust. Alle nachfolgenden Untersuchungen erfolgten morgens vor der Fütterung.

Da die parallelen Versuche vollkommen gleichsinnig ausfielen, so kann auf eine Wiedergabe aller Protokolle verzichtet werden. Zunächst bringen wir zwei Tabellen, die Hämoglobingehalt, Erythrocyten- und Leukocytenzahl, sowie das weiße Blutbild bei je einem männlichen und weiblichen Tier vor und nach der Kastration demonstrieren.

Tabelle 1.

Männliches Tier.

Versuchstag	Hämoglobin	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Lymphocyten	Polynukleäre	Übergangsformen	Mononukleäre u. Myelocyten	Basophile
1.	80	5,52	8600	37	56	3	2	2
2.	78	5,48	8800	36	57	2	2	3
3.	Kastration.							
4.	65	5,32	10400	48	42	3	5	2
5.	72	5,38	10200	50	40	4	5	1
6.	68	5,42	8400	60	31	3	4	2
8.	68	5,38	8600	61	27	6	4	2
11.	65	5,42	8400	59	33	3	3	2
16.	67	5,52	8500	61	28	5	3	3
19.	68	5,48	8600	59	33	3	4	1

1) Acta radiolog. Bd. 1, Nr. 3.

2) Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1909/10.

3) Wien. klin. Wochenschr. 1907.

Tabelle 2.

Weibliches Tier.

Versuchstag	Hämoglobin	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Lymphocyten	Polynukleäre	Übergangsformen	Mononukleäre u. Myelocyten	Basophile
1.	72	4,80	6800	51	43	2	2	2
2.	72	4,84	6600	49	46	2	1	2
4.	Kastration.							
5.	63	4,36	6500	72	23	2	1	2
6.	65	4,66	6800	68	24	4	2	2
7.	65	4,78	6500	66	24	4	3	3
9.	62	4,68	6300	71	22	3	3	1
14.	66	4,72	6500	68	26	3	2	1
18.	62	4,74	6500	70	21	4	3	2

Bei der Durchsicht einer Reihe von experimentellen Arbeiten am Kaninchen fallen die erheblichen individuellen Unterschiede im weißen Blutbild auf. Das veranschaulichen auch die beiden vorstehenden Tabellen, die wir absichtlich des stark differierenden Anfangsbildes wegen ausgewählt haben; der lymphocytäre Anteil der kernhaltigen Zellen differiert um 14%. — Es sei noch hinzugefügt, daß wir vor der Operation genügend Blutuntersuchungen vorgenommen haben, um die Möglichkeit von eventuellen erheblichen physiologischen Schwankungen, die sonst als Operationsfolge gedeutet werden könnten, auszuschließen. In die Tabellen wurde jedoch nur der Befund der zwei letzten Tage vor der Operation aufgenommen, der von den vorhergehenden nicht nennenswert abweicht. Ein Vergleich der gefundenen Werte vor und nach der Kastration zeigt nun folgendes:

Zunächst fällt eine Verminderung der Hämoglobinwerte auf. Das Absinken hält sich in engen Grenzen. Immerhin erfolgt die Dauereinstellung post operationem auf einen Wert, der etwa 10% unter dem ante operationem liegt. Die Zahl der Erythrocyten weist hingegen keine erkennbare Veränderung auf. Das Gleiche gilt für die Gesamtzahl der Leukocyten. Auf Tabelle 1 finden wir zwar an den ersten 2 Tagen nach der Operation eine mäßige Erhöhung der Leukocytenzahl, die jedoch am dritten bereits wieder zur Norm zurückkehrt, so daß die vorübergehende Leukocytose auf resorptive Wundvorgänge zu beziehen sein dürfte.

Am ausgeprägtesten sind die Veränderungen in der Zusammensetzung des weißen Blutbildes. Wir finden, unmittelbar nach der

Operation einsetzend, eine starke Vermehrung der Lymphocyten, dergestalt, daß man bei Fall 1 geradezu von einer Inversion des weißen Blutbildes sprechen kann. Dabei zeigen die myeloischen Elemente eine geringe, aber deutliche Steigerung der unreifen Formen, d. h. der Übergangsformen und Mononukleären. Auch Myelocyten treten hin und wieder auf. Die Zahl der Basophilen hält sich unverändert.

Es läßt sich also sagen, daß die Kastration offenbar funktionsherabsetzend auf das Knochenmark wirkt, wodurch möglicherweise eine vermehrte Lymphocytenproduktion sekundär angeregt wird. Wahrscheinlicher ist aber wohl ein unmittelbarer Reiz auf den lymphatischen Apparat; denn die Vermehrung der Lymphocyten ist auch schon dort vorhanden (Tabelle 1), wo die hypothetische Einwirkung der Kastration auf das Knochenmark im funktionsherabsetzenden Sinne durch einen anderen Reiz, der von Vorgängen bei der Wundheilung ausgeht, offenbar ausgeglichen wird.

Ähnliche Wirkungen, wie die beschriebenen, hat Dubois nach Exstirpation der Schilddrüse beobachtet. Hier drückte sich allerdings die Funktionsherabsetzung des Knochenmarks nicht in der Verminderung des Hämoglobingehaltes, sondern — in geringem Ausmaß — in der der Erythrocyten aus. Die Lymphocytose, die ebenfalls deutlich erkennbar einsetzte, hielt sich in bedeutend engeren Grenzen.

Auch beim Menschen mit Insuffizienz der endokrinen Keimdrüsenfunktion sind Beobachtungen gemacht, die an unsere experimentellen Ergebnisse erinnern. Schwarz[1]) fand an dem Material der Medizinischen Poliklinik Breslau, übereinstimmend mit eigenen Beobachtungen, bei Infantilismus relative Lymphocytose. Bei hypogenitaler Fettsucht besteht — nach eigenen Beobachtungen an 3 Fällen — eine Lymphocytose von 39—48%; Hämoglobingehalt, Erythrocyten- und Leukocytenzahl fanden sich normal.

Besonderes Interesse gewinnen unsere Befunde im Hinblick auf die bei Chlorose beschriebenen Blutbefunde. Abgesehen von der klassischen Herabsetzung des Hämoglobins findet sich nach Jagic[2]) absolute Vermehrung der Lymphocyten (allerdings im Gegensatz zu den Angaben von Nägeli) und die Tendenz zur Vermehrung der großen mononukleären Leukocyten; Leukopenie sei kein sicherer Befund. In der Analogie dieser Befunde läßt sich eine weitere Stütze für die immer noch nicht ganz unumstrittene Auffassung erblicken, die eine Insuffizienz der Keimdrüsen (allein oder als Hauptfaktor

1) Inaugural-Dissert. Breslau 1922.
2) Kraus-Brugsch, Lehrbuch.

pluriglandulärer Insuffizienz) für den Symptomenkomplex der Chlorose verantwortlich macht.

Zur Vervollständigung unserer Arbeit war der Einfluß der Milzfunktion auf die durch Kastration erzielte Knochenmarkswirkung zu untersuchen.

Der Milz wird eine hemmende Wirkung auf die Blutbildung des Knochenmarkes zugeschrieben. Experimentell ist diese Wirkung der Splenektomie auch bereits von Dubois untersucht worden. Er fand allerdings nur ein vorübergehendes geringes Ansteigen der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, sowie eine kurzfristige Leukocytose, hingegen als wichtigeres Symptom einer Reizung des erythroblastischen Systems das Auftreten von Normoblasten und Formen des Jollyschen Typus.

Für uns war nun die Frage von Interesse, ob die Splenektomie imstande sei, den Blutbefund, wie er sich nach der Kastration eingestellt hatte, wieder retrograd zu verändern.

Ich gebe von dem vorhandenen Material nur eine Tabelle wieder, die als Fortsetzung der Tabelle 1 zu denken ist. Die eine Tabelle sagt genügend aus, da die Ergebnisse durchweg gleichsinnig waren.

Tabelle 3.

Versuchstag	Hämoglobin	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Lymphocyten	Polynukleäre	Übergangsformen	Mononukleäre u. Myelocyten	Basophile
23.	65	5,51	8400	60	31	6	2	1
26.	65	5,44	8800	61	29	5	3	2
29.	Splenektomie.							
30.	63	5,38	8300	59	32	4	2	3
31.	65	5,42	8900	60	32	3	3	2
32.	67	5,44	7900	60	33	4	2	1
36.	67	5,52	8000	61	34	3	1	1
43.	68	5,48	8500	59	33	5	2	1

Hinzuzufügen ist der Tabelle, daß Vorstufen der Erythrocyten nach der Splenektomie nicht im Blute auftraten.

Im übrigen lassen die gefundenen Werte irgend eine deutliche Änderung nach der Splenektomie nicht erkennen. Es läßt sich daher sagen, daß die Milzexstirpation (wenn ihr Einfluß auf ein normales Knochenmark auch tatsächlich bestehen mag) jedenfalls nicht imstande ist, ein durch Kastration in seiner Funktion gestörtes Knochenmark erkennbar zu irritieren.

Bei einem in einer Sitzung kastrierten + splenektomierten Tier trat auch nur die typische Kastrationswirkung in Erscheinung.

Ob nun eine Funktionshemmung des Knochenmarks praktisch erheblich ist, oder nicht, wird am augenfälligsten offenbar werden, wenn man es vor die Aufgabe stellt, ein verlorenes Blutquantum wieder zu ersetzen. Die Zeit, die dann zur Regeneration verbraucht wird, muß in jeder Hinsicht einwandfreie Schlüsse zulassen. Unter Zugrundelegung dieses Gedankens haben wir sowohl kastrierte als auch kastrierte + splenektomierte Kaninchen neben Kontrolltieren künstlich anämisch gemacht.

Wir haben dabei von einer Verwendung des Phenylhydrazins, das im Tierversuch häufig zur Erzeugung künstlicher Anämie Verwendung gefunden hat, abgesehen, da uns dabei die Versuchsbedingungen nicht ganz einwandfrei erschienen. Die Möglichkeit irgend einer Wirkung des Phenylhydrazins selbst auf das Knochenmark läßt sich doch immerhin nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen. Wir haben daher die Anämie lediglich durch Blutentnahme hervorgerufen, und zwar haben wir unter der Voraussetzung, daß etwa $^1/_8$ des Kaninchengesamtgewichtes auf das Blut zu beziehen ist, von dem wiederum $^1/_5$ entbehrt werden kann, dem Versuchstier $^1/_8$ mal $^1/_5 = {}^1/_{40}$ seines Gewichts Blut entzogen. Die Entnahme ist durch Schnitt in eine Ohrvene, wenn man durch wiederholtes Reiben des Ohres die Blutung am Gerinnen verhindert, ziemlich leicht zu bewerkstelligen. Der Eingriff wurde von allen Tieren durchweg gut vertragen. Erythrocytenzahl und Hämoglobinwert fielen danach unmittelbar um mehr als die Hälfte. Dabei traten im Blute reichlich Mikro- und Makrocyten, sowie auch Normoblasten auf.

Tabelle 4.

Kontrolltier.

Versuchstag	Hämoglobin	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Lymphocyten	Polynukleäre	Übergangsformen	Mononukleäre u. Myelocyten	Basophile
1.	70	5,22	8200	38	56	2	1	3
2.	70	5,30	8000	39	56	2	1	2
	Blutentnahme.							
3.	32	2,22	10200	38	55	4	1	2
4.	38	2,72	11200	39	55	3	1	2
8.	50	3,96	8600	35	59	2	2	2
10.	70	5,23	9000	36	58	1	2	3

Tabelle 5.
Kastriertes weibliches Tier.

Versuchstag	Hämoglobin	Erythrocyten in Millionen	Leukocyten	Lymphocyten	Polynukleäre	Übergangsformen	Mononukleäre u. Myelocyten	Basophile
1.	75	5,62	7300	63	28	3	3	3
2.	75	5,60	7800	65	28	4	1	2
	Blutentnahme.							
3.	35	2,56	7200	63	29	4	2	2
5.	35	2,94	8600	65	28	3	3	1
9.	48	3,93	8800	59	34	3	3	1
12.	53	4,32	8300	60	32	4	2	2
17.	55	4,66	6800	63	30	3	3	1
23.	60	4,99	7500	63	30	4	2	1
26.	60	5,02	7800	64	29	3	2	2
29.	65	5,58	8100	60	34	4	1	1
32.	70	5,56	7500	63	30	4	2	1
40.	70	5,52	7800	62	30	3	3	2

Der Unterschied der beiden Tabellen ist sehr augenfällig. Beim Kontrolltier finden wir nach Ablauf von 8 Tagen bereits das Blut vollständig wieder ergänzt, und zwar sehen wir sowohl Erythrocytenzahl wie Hämoglobinwert wieder auf der alten Höhe.

Beim kastrierten Tier zieht sich die Regeneration bedeutend länger hin. Zwischen dem 24. und 27. Tage nach der Blutentnahme hat die Erythrocytenzahl erst wieder ihre alte Höhe erreicht. Die Hämoglobinwerte liegen auch dann noch immer unter der Norm und bleiben späterhin sogar dauernd eine Kleinigkeit hinter den Ausgangswerten zurück. — Das weiße Blutbild verharrt in seiner durch die Kastration bewirkten Veränderung.

Ein von letztgenanntem in keiner Weise unterschiedliches Bild zeigt die Regeneration beim kastrierten + splenektomierten Tier. Auch hier ist der Einfluß des Keimdrüsenausfalls entscheidend. Wir können daher auf eine Wiedergabe einer solchen Tabelle verzichten.

Zusammenfassung.

1. Die Kastration bewirkt bei Kaninchen beiderlei Geschlechts offenbar eine Herabsetzung der Knochenmarksfunktion, die in einer leichten Herabsetzung des Hämoglobinwertes und in einem Zurückgehen der myeloischen Elemente des weißen Blutbildes bei vermehrtem Auftreten unreifer Formen ihren Ausdruck findet. Gleichzeitig tritt ausgesprochene Lymphocytose auf, die zum Teil auf einer Reizung des lymphatischen Systems zu beruhen scheint. Die Gesamtzahl der Leukocyten bleibt im wesentlichen unverändert.

Dieser Befund ist in gewisser Hinsicht zu dem des an Chlorose erkrankten Menschen in Parallele zu setzen.

2. Die Splenektomie ändert an dem durch Kastration modifizierten Blutbilde nichts. Gleichzeitige Entfernung von Milz und Keimdrüsen ergibt das gleiche Resultat, wie die isolierte Entfernung der letzteren.

3. Der Ersatz von Blutverlusten erfordert bei kastrierten, sowie kastrierten + splenektomierten Tieren einen etwa 3mal so langen Zeitraum, wie beim Kontrolltier. Dabei restituiert sich die Erythrocytenzahl schneller als der Hämoglobinwert. — Die beim kastrierten Tiere entstandene Lymphocytose bleibt nach der Blutentziehung unverändert bestehen.

X.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.
(Direktor: Prof. H. Leo.)

Über die Wirkungen des p-Dioxykamphans (Bredt).

Von
H. Leo.

(Eingegangen am 26. III. 1924.)

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich über gemeinsam mit Herrn Heupke und Frl. Kamlah angestellte Untersuchungen berichtet, welche die Wirkungen zweier Kampferderivate betreffen, von denen das eine (p-Diketokamphan) von J. Bredt neu dargestellt, das andere (p-Oxykampfer) schon 1881 von Schrötter dargestellt, aber erst neuerdings von Bredt chemisch genau definiert worden ist. Wir fanden, daß beide Präparate analog dem Kampfer wirken. Aber es bestehen quantitative Unterschiede. Die Erregung der Großhirnrinde und des Atemzentrums unterscheidet sich bei beiden nicht wesentlich von der des Kampfers. Die Krampfwirkung tritt aber bei Diketokamphan in stärkerem, beim p-Oxykampfer, wenn überhaupt, in deutlich schwächerem Maße als beim Kampfer auf. In umgekehrter Weise äußert sich der Unterschied in der erregenden Wirkung des p-Oxykampfers auf das geschwächte Herz, indem sie in außerordentlich starker Weise, erheblich stärker als beim Kampfer und beim Diketokamphan, zutage tritt.

Diese Tatsache der ungleich stärkeren Herzwirkung des p-Oxykampfers, der sich in chemischer Beziehung von dem Diketokamphan nur durch das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe (CHOH) an Stelle einer Ketongruppe (CO) im Molekül unterscheidet, ließ es denkbar erscheinen, daß sich die erhöhte Wirkung des p-Oxykampfers durch den Eintritt einer zweiten Hydroxylgruppe noch mehr steigern lassen könne.

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12.

Von dieser Erwägung ausgehend stellte Bredt eine neue Verbindung (p-Dioxykamphan) dar, in der auch die zweite CO-Gruppe des p-Diketokamphans durch eine CHOH-Gruppe ersetzt ist[1]), und ersuchte mich, auch diese pharmakologisch zu untersuchen. Ich gebe im folgenden einen kurzen Überblick über unsere Untersuchungen, die ich zusammen mit Herrn H. Küppers anstellte.

Das p-Dioxykamphan besteht, ebenso wie die beiden anderen Kampferderivate, aus weißen, geruchlosen, in Wasser leicht löslichen Krystallen.

Die Wirkung auf die Atemtätigkeit wurde wie üblich durch Bestimmung der Atemgröße bei tracheotomierten Kaninchen festgestellt, deren Atemzentrum vorher durch Morphin gelähmt war und die hierauf eine intravenöse Injektion der wässerigen Dioxykamphanlösung erhielten. Während nach der intravenösen Injektion einer wässerigen Lösung von je 0,015—0,02 g Kampfer oder p-Oxykampfer oder p-Diketokamphan pro Kilogramm Tier die durch Morphin bis auf etwa die Hälfte herabgedrückte Atemgröße rapide anstieg und sich meist weit über den Anfangswert vor der Morphininjektion, also weit über 100%, erhob, bewirkte p-Dioxykamphan, in gleicher Menge injiziert, nur eine ganz geringfügige Steigerung der Atemgröße, die nicht über 20—22% hinausging, und in einem Versuche sogar fast ganz ausblieb.

Noch erheblich ausgesprochener nach der negativen Seite als die Atemversuche, bei denen sich immerhin eine, wenn auch nur sehr unbedeutende Anregung der Atmung ergeben hatte, fielen die Versuche über die Herzwirkung aus. Es fehlte hier nicht nur vollständig ein irgendwie begünstigender Einfluß, sondern es ergab sich vielmehr eine ausgesprochene lähmende Wirkung der neuen Verbindung.

In allen Versuchen am gefensterten, durch Chloralhydrat mehrere Stunden vorher geschädigten Herz zeigte sich nach dem Aufträufeln von 1—2 Tropfen der wässerigen Dioxykamphanlösung auf das freiliegende Herz eine deutliche weitere Abnahme der Zahl der Kontraktionen, die in zwei Fällen sogar zum dauernden diastolischen Stillstand führte. Daß es sich hierbei nicht nur um eine chronotrope, sondern auch um eine inotrope Wirkung handelt, wird auch durch die Bestimmung der Arbeitsleistung des vorher durch Chloralhydrat geschädigten Herzens am Williamschen Apparat bewiesen. Ausnahmslos schloß sich unmittelbar an den Zufluß der Dioxykamphanlösung zu der das Herz speisenden Ringerlösung neben der Herabsetzung der Frequenz eine starke Abnahme der in der Zeiteinheit

1) Bredt und Göb, Journal f. prakt. Chemie Bd. 2, Nr. 101, S. 273.

vom Herzen herausgepumpten Tropfenzahl an, die in mehreren Fällen bis 0 herabsank.

Die in den letzteren Versuchen benutzten Lösungen des Präparates waren erheblich verdünnter (bis 0,02%) als die am gefensterten Herzen, wo die Konzentration bis zu 0,8% betrug. Die Schädigung der Herztätigkeit wird also nicht nur durch konzentriertere Lösungen, wie beim Kampfer, hervorgerufen, sondern auch durch verdünntere Lösungen, deren Gehalt den erregend wirkenden Mengen von Kampfer oder Oxykampfer gleichkommt.

Die mitgeteilten Versuchsergebnisse zeigen, daß der in therapeutischem Sinne günstige Unterschied in der Wirkung des p-Oxykampfers gegenüber dem Kampfer und dem Diketokamphan durch den Eintritt einer zweiten Hydroxylgruppe bzw. Umwandlung auch des zweiten CO in CHOH nicht gesteigert, sondern daß dadurch im Gegenteil eine ausgesprochene Abschwächung der Wirkung auf Atmung und Herztätigkeit hervorgerufen wird.

Diese Tatsache steht somit im Widerspruch zu der sonst meist gültigen Regel, daß durch den Eintritt von Hydroxylgruppen in das Molekül bei Benzolderivaten und anderen zyklischen Verbindungen die pharmakodynamische Wirkung verstärkt zu werden pflegt, während sie bei aliphatischen Substanzen hierdurch abgeschwächt wird.

Wir haben also hier wiederum ein Beispiel dafür, wie unberechenbar trotz mancher wirklicher und scheinbarer Gesetzmäßigkeiten der Einfluß von Änderungen der chemischen Konstitution auf die pharmakodynamische Wirkung organischer Substanzen sein kann[1]).

Die ausgesprochene Schädigung der Herztätigkeit durch das p-Dioxykamphan bei fast fehlender Erregung des Atemzentrums schließt selbstverständlich eine therapeutische Verwendung des neuen Präparates als Kampferersatz beim Menschen aus. Hieran dürfte wohl auch kaum etwas durch die Tatsache geändert werden, daß wir (gemeinsam mit Herrn Düx[2])) durch bisher nicht veröffentlichte Versuche festgestellt haben, daß die pneumokokkenwidrige Wirkung des Dioxykamphans die des Kampfers, des p-Oxykampfers und des Diketokamphans deutlich übertrifft.

1) Ein anderes hierhergehöriges Beispiel habe ich in meiner oben erwähnten Arbeit festgestellt durch den Nachweis, daß die Krampfwirkung des Schmiedebergschen Oxykampfers die des p-Oxykampfers bei weitem übertrifft, wodurch die meist gültige Regel einer stärkeren Giftwirkung der Paraverbindungen im Vergleich zu den Orthoverbindungen eine weitere Ausnahme erfährt.

2) Düx, Inaug.-Diss. Bonn 1924.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Lettländischen Universität in Riga.

Schmerz und Pupille.

Von

C. Amsler.

(Eingegangen am 21. III. 1924.)

In einer 1921 erschienenen Arbeit[1]) wurde gezeigt, daß Schrei und Abwehrbewegungen nach Schmerzreizen beim normalen Tier an das Schmerzgefühl geknüpft und daher als Zeichen empfundenen Schmerzes und nicht als Erscheinungen nur reflektorischer Natur aufzufassen sind, im Gegensatz zu der nach schmerzhafter Reizung eintretenden Pupillenerweiterung, welche die Folge eines selbständigen subkortikalen Reflexes sei. Diesen Vorgang näher zu untersuchen, bot sich damals wegen Tiermangels keine Gelegenheit. Die vorliegende Mitteilung befaßt sich damit.

Es hatte sich ergeben, daß die verengten Pupillen des morphinisierten, empfindungslosen Hundes nach sonst schmerzhaften Reizen (Stechen, Kneifen, Schneiden) sich noch erweitern. Hier seien zunächst zwei nachprüfende Versuche angeführt, welche den Befund bestätigen.

Versuch 1.

Terrier. Sehr schmerzempfindlich. Auf Stechen und Kneifen erweitern sich die Pupillen.

16^h 10′. 0,01 g Morphin. hydrochloric. subkutan. In wenigen Minuten Erbrechen und Defäkation.

16^h 35′. Reaktionslos auf Schmerzreize. Verengte Pupillen erweitern sich aber noch deutlich.

16^h 45′. Ebenso.

17^h 00′. Derselbe Befund.

24 Stunden später Versuch mit demselben Resultat wiederholt.

1) C. Amsler, Sind Schrei und Abwehrbewegungen nach Schmerzreizen beim normalen Tier Zeichen empfundenen Schmerzes oder nur reflektorische Erscheinungen? Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, Hft. 5 und 6.

Versuch 2.

Spitz. Reagiert heftig auf Stechen und Kneifen. Pupillen erweitern sich dabei.

11^h 18′. 0,01 g Morphin. hydrochloric. subkutan. Im Verlaufe von 12 Minuten zweimal Erbrechen und Defäkation.

11^h 45′. Reagiert auf Schmerzreize nicht mehr mit Schreien und Abwehrbewegungen. Verengte Pupillen erweitern sich aber noch.

11^h 55′. Derselbe Befund.

Wiederholung nach zwei Tagen. Verläuft ebenso.

Es handelte sich nun in erster Linie darum, zu untersuchen, ob die Erweiterung der Pupillen bei ein und derselben Reizstärke vor und nach der Morphinisierung gleich ausfalle oder nicht. Als meßbaren Schmerzreiz benutzten wir die faradische Erregung des freigelegten Ischiadikus. Um störende Bewegungen auszuschalten, wurden die Tiere kurarisiert.

Versuch 3.

Der gleiche Hund wie in Versuch 1. Kurare subkutan. Rechter Ischiadikus in leichter Ätherbetäubung freigelegt. Pupillen einige Zeit danach nicht ganz mittelweit.

30 Minuten nach der Kurarisierung Reizung des Ischiadikus während 2 Sekunden bei 18 cm R.A. Heftiges Schreien, keine Abwehrbewegungen. Pupillen erweitern sich maximal, so daß die Iris fast verschwindet.

Hierauf (10^h 23′) 0,01 g Morphin. hydrochloric. subkutan.

10^h 45′. Auf Kneifen und Stechen erfolgt kein Schreien mehr, verengte Pupillen erweitern sich aber noch.

10^h 48′. Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. Dauer der Reizung 2 Sekunden. Kein Schreien, keine Abwehr. Pupillen erweitern sich beiderseits gleich und beträchtlich, jedoch ganz deutlich weniger stark als vor Morphin.

10^h 51′. Wiederholung der Reizung bei 18 cm RA. während 2 Sekunden. Derselbe Befund: Ausgeprägte, aber nicht maximale Erweiterung der verengten Pupillen. Kein Schreien, keine Abwehrbewegungen.

19^h 20′. Kurare subkutan.

19^h 53′. Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. während 2 Sekunden. Lautes Schreien, keine Abwehrbewegungen. Maximale Erweiterung der Pupillen.

Versuch 4.

Spitz (derselbe wie in Versuch 2). Kurare subkutan. Linker Ischiadikus freigelegt.

27 Minuten nach der Kurarisierung Reizung des Ischiadikus während 2 Sekunden bei 20 cm R.A. Schreit laut, macht keine Abwehrbewegungen. Pupillen, vor der Reizung andauernd mittelweit, erweitern sich fast maximal.

8^h 42′. 0,01 g Morphin subkutan.

9^h 08′. Reizung des Ischiadikus bei 20 cm R.A. durch 2 Sekunden. Schreit und wehrt sich nicht. Verengte Pupillen erweitern sich aber noch stark, indessen nicht mehr so hochgradig, wie vor der Morphinisierung.

9^h 12′. Wiederholung der Reizung. Wirkung dieselbe.
20^h 23′. Kurare subkutan.
21^h 02′. Reizung bei 20 cm R.A. während 2 Sekunden. Schreit stark, wehrt sich aber nicht. Mächtige Erweiterung der Pupillen.

Aus den Versuchen 3 und 4 folgt, daß Morphin in geringen Mengen auf die durch Schmerzreize bedingte Erweiterung der Pupillen Einfluß hat. Nach kleinen Dosen erweitern sich zwar die verengten Pupillen bei unveränderter Stärke des Reizes noch ziemlich stark, werden aber nicht mehr so weit wie vorher. Der Unterschied ist ohne weiteres festzustellen. Es liegen demnach hier nicht dieselben Verhältnisse vor wie in bezug auf andere physische Begleiterscheinungen des Schmerzes, z. B. den Schrei und die Abwehrbewegungen[1]), die Hemmung der Herztätigkeit[2]) und die Senkung der Temperatur[3]), welche sämtlich beim normalen Tier durch kleinste Morphindosen gänzlich ausgeschaltet werden. Wie ist das zu erklären?

Nach Karplus und Kreidl[4]) liegt in der Regio subthalamica ein Zentrum, dessen elektrische Reizung mydriatisch wirkt. Fehlt es, so rufen Schmerzreize keine deutliche Pupillenerweiterung mehr hervor. Da die Stelle, wie Karplus und Kreidl zeigten, nach Entfernung der Großhirnrinde erregbar bleibt, und Schmerzreize auch jetzt noch pupillenerweiternd wirken, fassen sie die Autoren als Reflexzentrum des Halssympathikus auf, durch welches schmerzhafte Reize auf diesen übertragen werden. Es war somit denkbar, daß die hemmende Wirkung, welche geringe Morphindosen auf den schmerzhafte Reize begleitenden Pupillenreflex ausüben, die Folge einer Dämpfung des Karplus-Kreidlschen Zentrums durch Morphin sei, und daß dieses in unseren Versuchen den Reflex deswegen nicht völlig unterdrückt habe, weil die angewandten Mengen zu klein waren. Es wurden daher an dekortizierten Tieren Versuche angestellt, die den Nachweis erbringen sollten, ob Morphin imstande sei, das subkortikale Pupillenreflexzentrum zu dämpfen oder, in größeren Dosen, zu lähmen.

---

1) C. Amsler, a. a. O.

2) Derselbe, Beiträge zur Pharmakologie des Gehirns. Festschrift für H. H. Meyer. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1923, Bd. 97.

3) Derselbe, Über die temperaturherabsetzende Wirkung des Schmerzes. Wiener med. Wochenschr. 1924, Nr. 7.

4) Karplus und Kreidl, Zwischenhirnbasis und Halssympathikus. Pflügers Archiv Bd. 129. — Dieselben, Ein Sympathikuszentrum im Zwischenhirn. Ebenda Bd. 135.

Versuch 5.

Foxterrier (Versuche 1 und 3). In Äthernarkose Großhirnrinde im Gesamtumfang entfernt[1]), zunächst links, 24 Stunden später rechts.

Hund mit Schlundsonde gefüttert.

2 Tage nach Beendigung der Operation: Pupillen verengt, beiderseits gleich.

7^h 12′. Kurare; zugleich 0,01 g Morphin subkutan.

7^h 40′. Linker Ischiadikus freigelegt. Schreit, bewegt sich aber nicht. Pupillen erweitern sich.

7^h 49′. Faradische Reizung des Ischiadikus bei 18 cm RA. Dauer des Reizes 4 Sekunden. Schreit stark. Keine Abwehrbewegungen. Verengte Pupillen erweitern sich stark, aber nicht maximal.

7^h 53′. Wiederholung. Dasselbe Ergebnis.

7^h 58′. Noch 0,02 g Morphin subkutan.

8^h 24′. Erneute Reizung (wie 7^h 49′). Pupillen erweitern sich noch ebenso.

8^h 30′. Derselbe Befund.

Tags darauf Versuch wiederholt. Verläuft in derselben Weise.

20 Stunden später Wiederholung ohne Morphin (Kurare). Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. während 4 Sekunden. Pupillen erweitern sich nicht stärker als nach 0,01 bzw. 0,03 g Morphin.

Sektion: Von der Großhirnrinde sind nur vereinzelte zertrümmerte Reste übrig geblieben. Basale Hirnteile erweisen sich bei genauester Durchsicht als unverletzt; nirgends Entzündungserscheinungen oder Erweichungen.

Versuch 6.

Spitz (Versuch 2 und 4). In Äthernarkose unter zeitweiligem Anschlingen der Karotiden Rinde beider Großhirnhemisphären einzeitig völlig entfernt.

Schlundsondenfütterung.

Am 3. Tage nach Exstirpation der Großhirnrinde Pupillen beiderseits gleich, verengt.

9^h 32′. Kurare subkutan.

10^h 00′. Rechter Ischiadikus bloßgelegt.

10^h 18′. Reizung des Ischiadikus bei 20 cm R.A. während 4 Sekunden. Heftiges Schreien. Keine Abwehrbewegungen. Starke, beiderseits gleiche, jedoch nicht maximale Erweiterung der Pupillen.

10^h 22′. Wiederholung. Auch jetzt keine maximale Erweiterung.

10^h 24′. 0,025 g Morphin subkutan.

10^h 47′. Reizung bei 20 cm R.A. während 4 Sekunden. Schreit, keine Abwehr. Pupillen erweitern sich ganz gleich wie 10^h 18′ und 10^h 22′ ohne Morphin.

10^h 52′. Ebenso. Keine geringere Erweiterung.

Wiederholungen am 5., 8. und 9. Tage nach der Operation verlaufen in derselben Weise: Pupillen erweitern sich ohne und mit Morphin bei unveränderter Reizstärke immer gleich, jedoch nie maximal.

---

1) Vgl. C. Amsler, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90, S. 273.

Sektion: Großhirnrinde fehlt im ganzen Umfang. Die Gehirnbasis zeigt sich weder verletzt noch sonstwie beschädigt.

Das Ergebnis der Versuche 5 und 6 ist folgendes: Morphin wirkt weder in kleinen noch in größeren Dosen lähmend auf das Karplus-Kreidlsche Pupillenzentrum, d. h. bei dekortizierten Tieren vermag das Gift die Übertragung sonst schmerzhafter Reize auf die Pupillen nicht zu beeinflussen. Elektrische Erregung des Ischiadikus ruft bei unveränderter Reizstärke an solchen Individuen nach wie vor Morphin dieselbe Erweiterung der Pupillen hervor. Eine Differenz des Grades kann nicht festgestellt werden. Die Erweiterung der verengten Pupillen ist beträchtlich, jedoch nicht maximal wie im Normalzustande, sondern vielmehr jener Pupillenweite entsprechend, wie sie bei unverletzten, aber leicht morphinisierten Tieren nach Schmerzreizen erscheint, d. h. die Wirkung des Morphins und der Entrindung auf den pathischen Pupillenreflex sind identisch. Daß Morphin beim normalen Tier diesen Reflex nur abzuschwächen und nicht aufzuheben vermag, darf also folgendermaßen gedeutet werden: Der Reiz gelangt auf zwei Wegen zum Dilatator Iridis, sowohl über das »Schmerzzentrum« in der Großhirnrinde wie subkortikal. Der Reizstrom fließt gleichzeitig über den Kortex und subkortikal zum hypothalamischen Pupillenzentrum, so daß dieses sowohl direkt, reflektorisch, als auch indirekt, durch das Schmerzgefühl, in Erregung versetzt wird. Da nun, wie die Versuche 5 und 6 beweisen, Morphin nicht imstande ist, die unterhalb der Großhirnrinde verlaufende Reflexbahn zu blockieren, so ruft das Gift dadurch, daß es die Schmerzempfindung ausschaltet, zwar eine Abschwächung der Reflexwirkung hervor, vermag sie indessen nicht aufzuheben. Der subkortikale Reizanteil bleibt bestehen, und es kommt auch beim morphinisierten Tier zur Mydriasis, obgleich nicht zu einer maximalen. Diese muß also das Ergebnis einer Summation sein. Der rein reflektorische Reiz und das Schmerzgefühl ergänzen sich in ihrer Wirkung auf das Zentrum im Zwischenhirn und damit auf die Pupillen. Der Vorgang der Auslösung der durch Schmerzreize bedingten Pupillenerweiterung unterscheidet sich folglich von den Mechanismen des Schreiens und der Abwehrbewegungen, der Hemmung der Herztätigkeit und der Senkung der Temperatur, welche schmerzhafte Eingriffe zu begleiten pflegen. Diese Symptome sind beim normalen Tier an das Schmerzgefühl geknüpft und daher eindeutige Zeichen empfundenen Schmerzes. Die Pupillenerweiterung ist weder ein absolutes Schmerzzeichen, noch ein ausschließlicher Reflexvorgang, wie wir früher angenommen haben,

sondern Schmerzzeichen und Reflex zugleich, und die Ansicht, die in der Erscheinung eine Äußerung des Schmerzes sieht und schon in alten Folterakten zu finden ist, ist also nur zum Teil richtig. Damit ist bereits ausgesprochen, daß die Großhirnrinde den subkortikalen, kurzen Reflexbogen nicht sperrt, wie wir es in bezug auf die anderen untersuchten Begleiterscheinungen des Schmerzes nachweisen konnten. Hier löst die Funktion der kortikalen Übertragung den Mechanismus des subkortikalen Reflexes nicht ab, wie dort, sondern ergänzt ihn und schließt ihn daher nicht aus.

Im Anschluß an die mitgeteilten Experimente wurde noch der Einfluß von Chloroform und Äther auf den pathischen Pupillenreflex untersucht. Bekanntlich kann die Wirkung schmerzhafter Reize auf die Pupillen während der Chloroform- und Ätherinhalation schon erlöschen, bevor die Lähmung auf das Rückenmark übergreift. Das Ausbleiben der Pupillenerweiterung in diesem Zeitpunkt der Narkose scheint demnach nicht die Folge der Ausschaltung der Ursprungskerne des Halssympathikus im Dorsalmark (Ganglion ciliospinale Budge-Jacobsohn), sondern vielmehr zerebral bedingt zu sein. Es kam nun darauf an, zu versuchen, ob es gelinge, die Wirkung von Chloroform und Äther auf das Auge in eine kortikale und subkortikale Komponente zu zerlegen, um so die Doppelnatur der durch Schmerzreize hervorgerufenen Pupillenerweiterung noch zwingender darzustellen.

Versuch 7.

Alter Foxterrier. Sehr schmerzempfindlich. Auf Stechen und Kneifen starke Pupillenerweiterung.

Rechter Ischiadikus in leichter Ätherbetäubung freigelegt. Nach einer Pause von 20 Minuten faradische Reizung bei 20 cm R.A. während 2 Sekunden. Schreit und macht Abwehrbewegungen. Mittelgroße Pupillen erweitern sich maximal.

Chloroforminhalation. Es gelingt, durch sehr vorsichtige Dosierung vollkommene Analgesie ohne eigentliche Narkose zu erzielen. Rückenmarksreflexe erhalten.

Reizung des Ischiadikus wie vorher. Schreit nicht mehr, schläft jedoch nicht und macht noch Bewegungen. Pupillen, vor der Reizung verengt, erweitern sich ziemlich beträchtlich, aber trotz der Bewegung deutlich weniger stark als vor der Chloroforminhalation.

Nach Aussetzen der Reizung verengen sich die Pupillen wieder, um während erneuter Erregung des Ischiadikus bei 20 cm R.A. (Dauer 4 Sekunden) sich abermals kräftig, jedoch nicht maximal zu erweitern. Schreit nicht. Schläft nicht. Bewegt sich.

Vertiefung der Narkose. Schläft ein. Reizung wie vorher. Schreit nicht, macht aber immer noch Bewegungen. Pupillen erweitern sich nicht mehr.

Reizung bei 16 cm R.A. während 5 Sekunden. Keine Pupillenerweiterung.

Später ergreift die Lähmung das Rückenmark. Reflexe verschwinden.

Versuch 8.

Der gleiche Hund. Rechter Ischiadikus noch gut reizbar.

Äther. Da damit weniger vorsichtig umgegangen wird als mit Chloroform, schläft der Hund bald ein, zeigt aber noch spinale Reflexe. Pupillen verengt, erweitern sich auf Ischiadikusreizung (18 cm R.A., 3 Sekunden) nicht mehr.

Aussetzen der Inhalation. Der Hund erwacht, ist aber noch vollkommen unempfindlich für Schmerzreize.

Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. während 3 Sekunden. Bewegungen, schreit jedoch nicht. Verengte Pupillen erweitern sich wieder und werden über mittelgroß.

Versuch läßt sich noch zweimal mit demselben Ergebnis ausführen, dann kehrt die Schmerzempfindlichkeit zurück.

Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. während 3 Sekunden. Heftiges Schreien. Starke Abwehrbewegungen. Hochgradige Erweiterung der Pupillen.

Wiederholung an einem zweiten Hunde (kleine Dogge). Der Versuch mißlingt das erstemal, verläuft aber tags darauf wie Versuch 8.

In Versuch 7 fallen Analgesie und Abschwächung der Pupillenwirkung zeitlich zusammen. Ist die letztere die Folge der ersteren, oder ist sie davon unabhängig? Käme sie durch eine beginnende Lähmung des Karplus-Kreidlschen Zwischenhirnzentrums zustande, so müßte diese in dem gleichen Augenblick einsetzen, in welchem die Ausschaltung des Schmerzgefühls erfolgt. Das ist schon an sich ganz unwahrscheinlich, darf aber mit Sicherheit deswegen ausgeschlossen werden, weil erfahrungsgemäß subkortikale Zentren immer später betäubt werden, als kortikale, zumal motorische. Daher muß die verminderte Wirkung schmerzhafter Reize auf die Pupillen im Anfang der Narkose mit der Analgesie zusammenhängen und durch sie verursacht sein. — Bei vorsichtig fortgesetzter Inhalation erlischt der Pupillenreflex, bevor die Lähmung auf das Rückenmark überspringt. Da völlige Ausschaltung der Großhirnrinde (Dekortikation) die Pupillenerweiterung nicht aufhebt, und wir zwischen dem Kortex und den spinalen Ursprüngen des Halssympathikus außer den von Karplus und Kreidl aufgefundenen Ganglien im Zwischenhirn keine Gebilde kennen, welche erregend auf den Dilatator pupillae wirken würden, so folgt, daß das Ausbleiben der Pupillenerweiterung in diesem Stadium der Narkose durch ein Übergreifen der Betäubung auf jenes Reflexzentrum im Hypothalamus zu erklären ist. Versuch 7 zeigt also, daß die Unterdrückung der pathischen Mydriasis durch

Chloroform bei erhaltenen Rückenmarksreflexen das Ergebnis einer Addition zweier zerebralen Wirkungen ist, woraus sich die komplexe Natur der Pupillenerweiterung ergibt. Aus Versuch 8, der, umgekehrt wie Versuch 7, die Wirkung des Äthers auf die Pupillen abbaut, folgt dasselbe.

Karplus und Kreidl[1]) zeigten, daß schmerzhafte Reize noch nach Abtrennung des Gehirns vom Rückenmark auf den Halssympathikus und die Pupillen übertragen werden, wenn auch nur in geringem Grade. Warum fehlte dieser Rest von Reflexwirkung in den Versuchen 7 und 8 nach Ausschaltung des Gehirns durch Chloroform und Äther? War das Ganglion ciliospinale trotz erhaltener Rückenmarksreflexe doch gelähmt? Oder ist die selbständige, reflexübertragende Funktion desselben in der Norm durch eine zerebrale Hemmung aufgehoben und letztere mit Chloroform und Äther erst in einem Zeitpunkt ausschaltbar, in welchem die Narkose bereits auf das Rückenmark übergreift? — Gelang es, an Tieren, welche soweit narkotisiert worden waren, daß bei erhaltenen Rückenmarksreflexen schmerzhafte Reize nicht mehr auf die Pupillen einwirkten, den unterdrückten Pupillenreflex durch Dezerebration wieder hervorzurufen, so konnte einerseits eine Lähmung des Ganglion ciliospinale als Ursache des Fehlens der pupillenerweiternden Wirkung von Schmerzreizen ausgeschlossen werden, und andererseits war damit der Beweis erbracht, daß die selbsttätige Reflexübertragung des Ganglions in den betreffenden Versuchen mit Chloroform und Äther deswegen fehlte, weil sie vom Gehirn noch gehemmt war. Von vornherein war zu erwarten, daß, falls eine solche Hemmung existieren sollte, sie von tiefen Gehirnteilen ausgehe, welche Chloroform und Äther erst spät erfassen, da sonst eine völlige Ausschaltung des Pupillenreflexes bei intaktem Rückenmark undenkbar wäre. Den Tieren wurden daher die Großhirnhemisphären vor dem eigentlichen Versuch abgetragen und der Hirnstamm bis zur Medulla oblongata abgedeckt, um diese im gegebenen Augenblick vom Gehirn trennen zu können.

Versuch 9.

Kleine Dogge. In Äthernarkose unter Anschlingen der Karotiden beide Großhirnhemisphären einzeitig entfernt. Sondenfütterung.

2 Tage später Freilegung des linken Ischiadikus. Reizung bei 18 cm R.A. während 3 Sekunden. Beträchtliche, jedoch nicht maximale Erweiterung der verengten Pupillen.

---

1) Karplus und Kreidl, Gehirn und Sympathikus. Pflügers Archiv, Bd. 171.

Ätherinhalation bis Schmerzreize (Stechen, Kneifen) keine Pupillenerweiterung mehr hervorrufen. Rückenmarksreflexe erhalten.

Erneute Reizung des Ischiadikus (wie vorher). Pupillen erweitern sich nicht mehr. Auch bei vermindertem R.A. (16 cm) keine Erweiterung, trotz der Bewegung.

Unmittelbar darauf schonende Durchtrennung des Gehirns 1 cm über der Medulla oblongata. Bewegt sich dabei kaum. Pupillen verändern sich nicht.

Faradische Reizung des Ischiadikus bei 18 cm R.A. Dauer der Reizung 3 Sekunden. Deutliche, wenn auch geringfügige Erweiterung der Pupillen.

Versuch gelingt noch zweimal, dann geht die Lähmung auf das Rückenmark über und die Reizung des Ischiadikus wird wieder erfolglos.

Das Experiment wird an einem weiteren Hunde (Versuch 10) wiederholt. Ergebnis dasselbe.

Diese Versuche zeigen, daß die durch Inhalationsanästhetika (Äther) bei vorhandenen Rückenmarksreflexen aufgehobene pupillenerweiternde Wirkung von Schmerzreizen wieder in Erscheinung tritt, wenn, bei unveränderter Narkose, das Gehirn von der Medulla oblongata getrennt wird. Das Ganglion ciliospinale konnte demnach in den Versuchen 9 und 10 und ebenso in den Versuchen 7 und 8 nicht gelähmt sein, woraus erstens hervorgeht, daß das Fehlen der Pupillenreaktion daselbst ausschließlich durch eine zerebrale Wirkung der Narkotika bedingt war, und zweitens, daß die selbständige Reflexübertragung des Ganglions, welche Karplus und Kreidl an gehirnlosen Tieren nachgewiesen haben, im normalen Zustande vom subkortikalen Gehirn funktionell gehemmt ist, welche Hemmung durch Chloroform und Äther nicht aufgehoben wird, wenigstens nicht vor dem Übergreifen der Lähmung auf das Rückenmark. Von welchen Gebilden diese Hemmung ausgeht, soll später in anderem Zusammenhang untersucht werden.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Wiener Universität.

Über den Einfluß der Ausschaltung der Hypophyse und der Nebennieren auf die Erregbarkeit der Froschgefäße.

Von

Dr. S. Nogaki (Japan).

(Mit 9 Kurven im Text.)

(Eingegangen am 2. IV. 1924.)

Auf Grund zahlreicher in den letzten Jahren durchgeführter Untersuchungen kann es wohl als sicher angenommen werden, daß die verschiedenen Gefäßbezirke auch unabhängig vom Zentralnervensystem die Blutverteilung zu regeln vermögen, sei es, daß autonome periphere Zentren in den einzelnen Organsystemen für die jeweiligen Bedürfnisse vermehrter oder verminderter Blutzufuhr sorgen oder daß die Gefäßnerven oder die Gefäßmuskelapparate durch Stoffwechselprodukte allgemeiner Natur oder durch spezifische Hormone den Blutstrom öffnen oder drosseln. Für den Kaltblüterkreislauf haben eine solche weitgehende Unabhängigkeit vom Zentralnervensystem u. a. die Arbeiten von Handovsky und Pick, Amsler und Pick, sowie Kolm und Pick zu erweisen versucht. Inwieweit an der selbständigen Regulation die sogenannten Blutdrüsen, wie die Nebennieren und die Hypophyse Anteil haben, blieb in den früheren Arbeiten unbeantwortet und wir wissen auch heute noch nicht mit voller Sicherheit, ob die uns bisher bei parenteraler Zufuhr als wirksam bekannten Sekrete des Nebennierenmarkes und des Hinterlappens der Hypophyse auch unter normalen Verhältnissen irgendwie an der Regulation der Blutverteilung direkt oder indirekt beteiligt sind. Denn ganz abgesehen davon, daß die chemischen Methoden beim Nachweis dieser Produkte in der Blutbahn völlig versagen, weisen die Untersuchungen von Trendelenburg und seiner Mitarbeiter, sowie jene von Hülse und Gley und Quinquaud u. a. dahin, daß die im Blute zu erwartenden Mengen von Adrenalin selbst für die

hochempfindlichen biologischen Methoden viel zu gering sind, so daß diese Autoren Adrenalin als ein die normale Blutversorgung regelndes innersekretorisches Hormon überhaupt ablehnen; dazu kommt noch, daß bekanntlich nur die Nebennierenrinde, nicht die Adrenalin produzierende Marksubstanz als lebenswichtig erkannt worden ist, und daß nach vollständiger Exstirpation des Nebennierenmarkes, wie dies von Haberer und neuestens Houssay und Lewis unternahmen, Blutzucker, Blutzusammensetzung und Erregbarkeit des sympathischen Nervensystems durch Gifte scheinbar völlig normal bleiben. Demgegenüber aber scheinen die Versuche von Stewart und Rogoff, Cannon und Rapport, Tournade und Chabrol, und insbesondere jene von E. Zunz und Govaerts die Anwesenheit von Adrenalin im strömenden Blute auch unter physiologischen Bedingungen in einer für die Anregung der Herzaktion und die Erhaltung des Gefäßtonus ausreichenden Menge zu beweisen. Ähnlich liegen die Verhältnisse in bezug auf das Hypophysensekret. Auch hier weiß man, daß die Entfernung der gesamten Hypophyse manche Tierarten freilich unter eingreifenden Stoffwechseländerungen überleben, während andere, wie z. B. Kaninchen, unter tiefem Temperatursturz zugrunde gehen; aber selbst bei letzteren gegen Hypophysenexstirpation überaus empfindlichen Tieren war nach der Entfernung der Hypophyse das Gefäßsystem gegen spezifische Gifte scheinbar unverändert (Hashimoto). Trotzdem müssen wir dem Hypophysensekret eine wichtige Rolle nicht nur bei der Regulierung des physiologischen Wasserhaushaltes (Pohle, Molitor und Pick), sondern auch nach Krogh für die Blutversorgung der Gewebe zuschreiben.

Während vergleichbare Reihenversuche an Säugetieren nicht leicht durchführbar sind, gelingt es an Fröschen sowohl Nebennieren als auch Hypophysen zu entfernen und die Tiere längere Zeit am Leben zu halten, so daß die allfälligen Folgen des Drüsenausfalles sich an den Gefäßen genügend auswirken können. Es wurden daher, um den Einfluß der genannten Inkrete auf die verschiedenen Gefäßbezirke zu untersuchen, über Anregung des Herrn Prof. Dr. E. P. Pick Fröschen entweder die Nebennieren oder die Hypophyse oder beide Organe entfernt, und nachdem die Tiere möglichst lange überlebt hatten, die Extremitätengefäße im Trendelenburgschen Präparate und die Splanchnikusgefäße nach Fröhlich mit Adrenalin oder mit Hypophysin-Ringerlösungen in üblicher Weise durchströmt. Zum Vergleich wurden aus einer größeren Zahl von gleichartigen und nicht vorbehandelten Fröschen dieselben Präparate hergestellt und in gleicher Weise durchströmt.

Die Entfernung der Nebennieren erfolgte durch vorsichtige Verschorfung, so daß die Nieren unverletzt geblieben waren; die Tiere überleben den Eingriff in der Regel 3—5 Tage; sie wurden in der Regel am 3. Tage durch Dekapitation getötet und die entsprechenden Präparate angefertigt. Die Exstirpation der Hypophyse fand nach den Angaben von Pohle statt; diese Tiere bleiben 9—14 Tage am Leben; sie nehmen, wie dies Pohle beschrieben hat, infolge Wasserretention an Gewicht zu, wobei insbesondere die stark gefüllte und mächtig ausgedehnte Harnblase der Tiere auffällt. Diese Tiere wurden zumeist am 9. und 10. Tage nach der Operation in der oben beschriebenen Weise verarbeitet. Sollten beide Organe entfernt werden, so wurden einem hypophysektomierten Frosche die Nebennieren am 4. oder 5. Tage nach der ersten Operation verschorft, so daß die Dauer des Ausfalles der Organleistungen mit jener in den übrigen Versuchsreihen vergleichbar war. Nur solche Tiere wurden für die Herstellung der Präparate verwendet, welche noch frisch und gut beweglich waren, um nicht den Vergleich mit den an Normaltieren gefundenen Werten durch anderweitige Giftwirkungen zu stören. Alle Versuche wurden im Sommer und Herbst 1923 an Eskulenten durchgeführt. Der Raumersparnis wegen kann hier nur eine Auswahl aus den typisch verlaufenden Versuchsreihen mit den in Kurvenform wiedergegebenen Ergebnissen angeführt werden.

A. Versuche mit Adrenalin.

1. Einfluß der Nebennierenentfernung auf die Adrenalinreaktion der Extremitätengefäße.

Versuch 17.

Normaler Frosch.

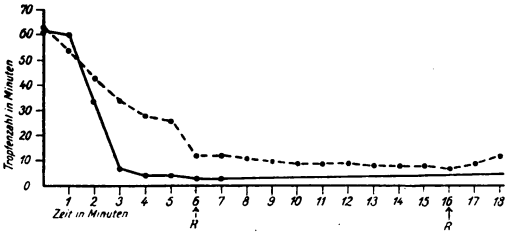
Trendelenburgpräparat.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	62	Ringer	6	3
	3	62		1	3
Suprarenin synth.	5	62		16	8
Höchst 1 : 2 000 000	1	60		21	23
	2	34		24	32
	3	7		26	38
	4	4		29	50
	5	4		32	54
				34	56

Versuch 26.

Frosch, dem vor 3 Tagen beide Nebennieren verschorft worden waren. Trendelenburgpräparat.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	63	Suprarenin synth.	13	8
	3	63	Höchst 1:2 000 000	14	8
Suprarenin synth.	5	63	Ringer	15	8
Höchst 1:2 000 000	1	54		1	7
	2	43		2	9
	3	34		3	12
	4	28		4	14
	5	26		5	14
	6	12		6	15
	7	12		7	18
	8	11		8	25
	9	10		9	28
	10	9		10	34
	11	9		11	37
	12	9			



Kurve 1[1]). Versuch 17 und 26.

Dieses Versuchsresultat, welches einer Reihe gleichartig verlaufener Versuche entnommen ist, zeigt, daß die Extremitätengefäße nach Nebennierenexstirpation sich auf gleiche Adrenalinmengen, welche die Gefäße des Normalfrosches innerhalb der ersten 3 Minuten bis zum Gefäßkrampfe bringen, nur sehr langsam verengern, wobei das Maximum erst nach mehr als 16 Minuten erreicht ist, ohne daß aber ein vollkommener Verschluß, wie bei den Normalgefäßen, eingetreten wäre; dementsprechend ist auch die Aufhebung der mit Adrenalin erzeugten Verengerung der Gefäßbahn mit Ringerdurch-

1) Die ausgezogene Linie der Kurven verzeichnet stets das Versuchsergebnis am Normalfrosch, die gestrichelte am vorbehandelten Frosch.

spülung bei den Normalgefäßen ungleich schwerer ausführbar als bei den durch Nebennierenausschaltung geschädigten (s. Kurve 1). Es ist vorauszusehen, daß diese sich hier ergebende Differenz der Reaktionsfähigkeit beider Gefäßarten noch stärker bei größeren Verdünnungen der zur Durchspülung benützten Suprareninlösungen hervortreten dürfte.

2. Einfluß der Nebennierenentfernung auf die Adrenalinreaktion der Splanchnikusgefäße.

Versuch 15.

Normalfrosch.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	80	Ringer	10	4
	3	80		1	6
Suprarenin hydr. synth.	5	80		2	6
Höchst 1 : 2 000 000	1	60		3	6
	2	27		4	6
	3	14		5	7
	4	10		8	9
	5	8		12	27
	6	7		18	46
	7	6		23	80
	8	5			
	9	4			

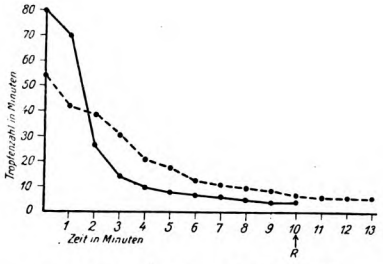
Versuch 28.

Frosch, dem vor 2 Tagen beide Nebennieren entfernt worden waren.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	55	Suprarenin hydr. synth.	6	13
	3	55	Höchst 1 : 2 000 000	7	11
Suprarenin hydr. synth.	5	55		8	10
Höchst 1 : 2 000 000	1	42		9	9
	2	39		10	7
	3	31		11	6
	4	21		12	6
	5	18		13	6

Wir sehen auch hier (s. Kurve 2) die träge, erst bei längerer Durchströmung mit Adrenalinlösung sich allmählich entwickelnde



Kurve 2. Versuch 15 und 28.

Konstriktion der Splanchnikusgefäße des nebennierenlosen Frosches; während bei dem hier herausgegriffenen Kontrolltier (Versuch 15) schon nach 4 Minuten die Tropfenzahl von 80 Tropfen auf 10 Tropfen in der Minute absinkt, sehen wir hier, daß zu einer viel geringeren Einengung der Blutbahn (Absinken von 55 auf 10 Tropfen) die doppelte Zeit nötig ist. Es kann somit gefolgert werden, daß ähnlich wie bei den Extremitätengefäßen auch in den Gefäßbezirken des Splanchnikusgebietes die Empfindlichkeit der Vasokonstriktoren durch die Nebennierenentfernung gelitten hat.

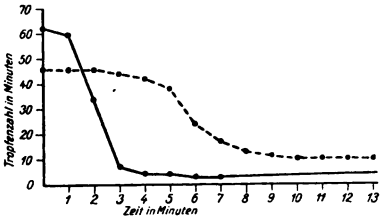
3. Einfluß der Hypophysenentfernung auf die Adrenalinreaktion der Extremitäten- und Splanchnikusgefäße.

Versuch 21.

Frosch, dem vor 9 Tagen die Hypophyse exstirpiert worden war. Trendelenburgpräparat.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Minuten	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Minuten	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	46	Suprarenin Höchst	6	24
	3	46	1 : 2 000 000	7	17
Suprarenin Höchst	5	46		8	13
1 : 2 000 000	1	46		9	11
	2	46		10	10
	3	44		11	10
	4	42		12	10
	5	38		13	10

Bei Durchsicht der eben angeführten Versuchsbeispiele, die sich auf die Empfindlichkeit der Gefäße hypophysenexstirpierter Frösche

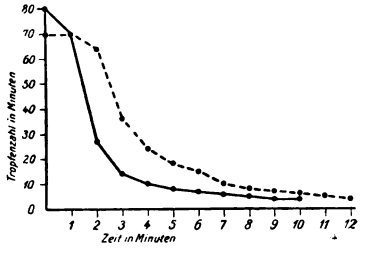


Kurve 3. Versuch 17 und 21.

Versuch 11.

Frosch, dem 6 Tage vorher die Hypophyse entfernt worden war. Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	70	Suprarenin 1:2000000	10	6
	3	70		11	5
Suprarenin 1:2 000 000	5	70		12	4
	1	70	Ringer	18	4
	2	64		6	6
	3	36		7	8
	4	24		8	12
	5	18		9	25
	6	15		12	40
	7	10		16	50
	8	8		21	56
	9	7			



Kurve 4. Versuch 15 und 11.

gegen Adrenalin beziehen, ergibt sich im Vergleich mit den einschlägigen Verhältnissen an normalen Fröschen (s. Kurven 3 und 4),

daß sowohl die Extremitätengefäße, wie auch jene des Splanchnikusgebietes weniger prompt reagieren. Insbesondere fällt dies an den Extremitätengefäßen auf, während die Splanchnikusgefäße, wenn auch träger, immerhin noch eine kräftige Konstriktion aufweisen; es ist naheliegend anzunehmen, daß die Vasomotoren dieser Gefäßgebiete noch von den Nebennieren ausreichend tonisiert werden, so daß sie auf den sympathischen chemischen Reiz noch genügend ansprechen.

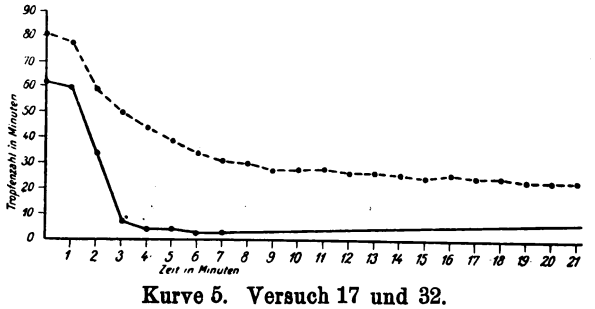
4. Einfluß der Nebennieren- und Hypophysenentfernung auf die Adrenalinreaktion der Extremitäten- und Splanchnikusgefäße.

Versuch 32.

Frosch, dem 8 Tage vorher die Hypophyse und 2 Tage vorher die Nebennieren entfernt worden waren.

Trendelenburgpräparat.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	81	Suprarenin 1:2 000 000	15	25
Suprarenin 1:2 000 000	3	81		16	26
	1	78		17	25
	2	59		18	25
	3	50		19	24
	4	44		20	24
	5	39	Ringer	21	24
	6	34		1	28
	7	31		2	30
	8	30		3	34
	9	28		5	44
	10	28		6	56
	11	28		7	55
	12	27		8	60
	13	27		9	64
	14	26		24	66



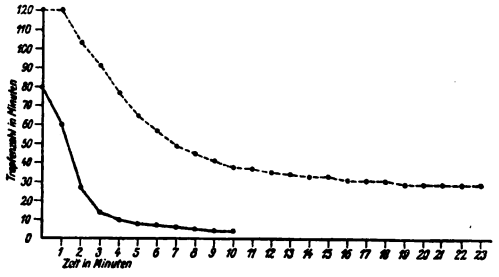
Kurve 5. Versuch 17 und 32.

Versuch 35.

Frosch, dem 9 Tage vorher die Hypophyse und 3 Tage vorher die Nebennieren entfernt worden waren.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	120	Suprarenin 1:2 000 000	14	33
Suprarenin 1:2 000 000	3	120		15	33
	1	120		16	31
	2	103		17	31
	3	91		18	31
	4	77		19	29
	5	65		20	29
	6	57		21	29
	7	49		22	29
	8	45	Ringer	23	29
	9	41		2	37
	10	38		3	47
	11	37		4	67
	12	35		5	80
	13	34		6	120



Kurve 6. Versuch 15 und 35.

Die beiden Versuche, welche in den beigegebenen Kurven 5 und 6 in ihrem Verlaufe mit den bezüglichen Adrenalin-Normalkurven verglichen werden können, zeigen, daß die beiderseitige Ausschaltung von Nebennieren und Hypophyse sowohl die Reaktionsfähigkeit der Extremitäten-, wie auch der Splanchnikusgefäße auf Adrenalin in sehr augenfälliger Weise herabsetzt; trotz andauernder Durchströmung mit Adrenalin über 20 Minuten lassen sich die Gefäße nur in sehr bescheidenem Maße verengen und ein Gefäßkrampf, wie er schon nach den ersten Minuten bei einem Normalpräparate eintritt, läßt sich

mit der gleichen Adrenalinkonzentration bei den eben beschriebenen Präparaten überhaupt nicht erzielen. Es scheint uns daher unzweifelhaft, daß durch den Funktionsausfall beider Organe die Gefäßreaktion viel träger geworden ist, als nach der Entfernung nur des einen, so daß wohl der Schluß berechtigt ist, daß die wirksamen Produkte dieser innersekretorischen Drüsen intravital einen wichtigen einander verstärkenden Einfluß auf die Gefäße der verschiedenen Körpergebiete ausüben.

B. Versuche mit Hypophysin.

1. Einfluß der Hypophysenentfernung auf die Pituglandolreaktion der Extremitäten- und Bauchgefäße.

Die Extrakte der Hypophyse erzeugen sowohl beim Kaltblüter (Amsler und Pick) wie auch beim Säugetier (Mautner und Pick) eine kräftige Konstriktion der Bauchgefäße, während die Extremitätengefäße, insbesondere beim Frosch, wie schon Handovsky und Pick und Fröhlich und Pick festgestellt haben und wie wir in unseren Versuchen bestätigen konnten, keine Verengerung, vielmehr eine Erweiterung erfahren. Es war daher möglich zu untersuchen, ob durch die Entfernung der Nebennieren und der Hypophyse sich im Vergleich zur Norm die Empfindlichkeit der Gefäße auch gegenüber den Hypophysenpräparaten geändert hatte. Die Nebennierenexstirpation hat insofern keinen sicheren Einfluß auf die Reaktion der Extremitäten- und Splanchnikusgefäße gegenüber den Extrakten der Hypophyse ergeben, als die Extremitätengefäße wohl niemals eine Erweiterung aufwiesen, vielfach aber völlig unverändert blieben oder nur unbedeutend verengt wurden; die Splanchnikusgefäße wiesen in manchen Fällen, wie in der Norm, Verengerung auf, in anderen Versuchen zeigte sich eine geringe, wenn auch deutliche Abschwächung dieser Gefäßverengerung. Viel augenfälligere Unterschiede gegenüber dem normalen Verhalten waren aber an den Gefäßen, und zwar an den Splanchnikus- und Extremitätengefäßen in verschiedener Weise nach der Hypophysenexstirpation feststellbar; an den Extremitätengefäßen zeigte sich, daß die Hypophysenextrakte dann nicht mehr, wie bei unvorbehandelten Fröschen, eine Gefäßerweiterung, sondern eine sehr deutliche Gefäßverengerung erzeugen, wie folgenden Versuchsprotokollen (Versuch 18 und 19) und der Kurve 7 zu entnehmen ist. Auf welche Ursache diese entgegengesetzte Hypophysenwirkung zurückzuführen ist, vermögen wir nicht anzugeben; entweder bewirkt der Wegfall normal vorhandener Dilatatorreize die Gefäßkontraktion oder ist die Änderung der chemischen Gleichgewichtslage der Gefäßmuskulatur, des gewöhnlichen Angriffspunktes

der Hypophysenpräparate, die Veranlassung zum Auftreten der inversen Wirkung.

Versuch 18.

Normalfrosch.

Trendelenburgpräparat.

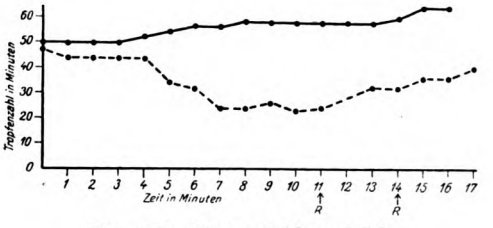
Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	50	Pituglandol 0,2 : 200 ccm	9	58
	3	50		10	58
Pituglandol 0,2 : 200 ccm	5	50		11	58
	1	50		12	58
	2	50		13	78
	3	50	Ringer	14	60
	4	52		2	64
	5	54		4	64
	6	56		8	64
	7	56		13	64
	8	58			

Versuch 19.

Frosch, welchem 8 Tage vorher die Hypophyse exstirpiert worden war.

Trendelenburgpräparat.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	48	Pituglandol 0,2 : 200 ccm	8	24
	3	48		9	26
Pituglandol 0,2 : 200 ccm	5	48		10	23
	1	44	Ringer	11	24
	2	44		2	32
	3	44		3	32
	4	44		5	36
	5	34		6	36
	6	32		7	40
	7	24			



Kurve 7. Versuch 18 und 19.

Die Splanchnikusgefäße dagegen, die sonst mit recht kräftiger Konstriktion auf die Durchströmung mit Hypophysenlösungen antworten, zeigten ein auffällig träges Benehmen auf diesen chemischen Reiz und erinnerten in ihrem Verhalten an die träge Adrenalinreaktion der Bauchgefäße nach Nebennierenexstirpation (s. das Versuchsprotokoll 12 und 16 und Kurve 8).

Versuch 16.

Normalfrosch.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

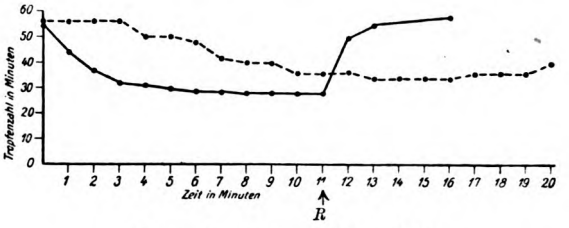
Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	55	Pituglandol 0,2 : 200 ccm	7	29
	3	55		8	28
Pituglandol 0,2 : 200 ccm	5	55		9	28
	1	44		10	28
	2	37	Ringer	11	28
	3	32		12	50
	4	31		13	55
	5	30		16	58
	6	29			

Versuch 12.

Frosch, dem vor 6 Tagen die Hypophyse entfernt worden war.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	56	Pituglandol 0,2 : 200 ccm	12	36
	3	56		13	34
Pituglandol 0,2 : 200 ccm	5	56		14	34
	1	56		15	34
	2	56		16	34
	3	56		17	36
	4	50		18	36
	5	50		19	36
	6	48		20	40
	7	42	Ringer	22	—
	8	40		2	48
	9	40		3	54
	10	36		4	60
	11	36			



Kurve 8. Versuch 16 und 12.

2. Einfluß der Hypophysen- und Nebennierenentfernung auf die Pituglandolreaktion der Extremitäten und Bauchgefäße.

Ähnlich wie bei der Adrenalinreaktion zeigt sich auch bei der Durchströmung der Extremitäten- und Bauchgefäße von Präparaten, die aus Fröschen angefertigt worden waren, welchen die Hypophyse und Nebennieren in der früher angeführten Weise entfernt waren, daß diese Gewebe höchst unempfindlich geworden sind; weder die einen noch die anderen Gefäßgebiete zeigen eine nennenswerte Änderung ihres Lumens nach Durchströmung mit Pituglandollösungen, auf welche Normalpräparate recht gut ansprechen. Besonders deutlich tritt dieses Verhalten bei den Bauchgefäßen in Erscheinung, welche sich normalerweise, wie der Versuch 16 beweist, recht rasch und andauernd verengern lassen; vergleichen wir damit die Ergebnisse bei einem in der angeführten Weise vorbehandelten Präparat

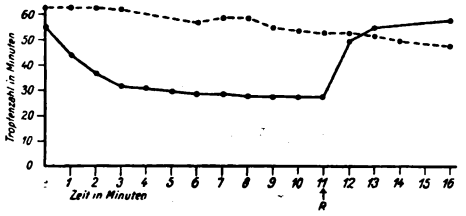
Versuch 40.

Frosch, welchem 9 Tage vorher die Hypophyse und 6 Tage vorher die Nebennieren entfernt worden waren.

Splanchnikuspräparat nach Fröhlich.

Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute	Durchfließende Flüssigkeit	Zeit in Min.	Tropfenzahl in 1 Minute
Ringer	1	63	Pituglandol 0,2 : 200 ccm	11	53
	3	63		12	53
Pituglandol 0,2 : 200 ccm	5	63		13	52
	1	63		14	50
	2	63		16	48
	3	62		17	49
	6	57		18	48
	7	59		19	48
	8	59		20	46
	9	55	Ringer	21	46
	10	54		26	63

(s. Versuch 40 und Kurve 9), so springt der große Unterschied in der Anspruchsfähigkeit beider sofort in die Augen.



Kurve 9. Versuch 16 und 40.

Zusammenfassung.

Die vorliegenden Versuche lassen sich in ihren Ergebnissen wohl nur derart deuten, daß sowohl Nebennieren als auch die Hypophyse die Gefäße maßgebend in der Richtung beeinflussen, daß sie ihre Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen chemischen Reizen erhalten oder steigern; ihr Wegfall bewirkt eine bedeutende Herabsetzung der Erregbarkeit der Gefäßwände. Es ist wohl anzunehmen, daß gleichzeitig mit der verminderten Reaktionsfähigkeit der Gefäßwände auch eine tiefgreifende Änderung des ganzen vegetativen Stoffwechsels eingesetzt hat, als deren Ausdruck eben u. a. auch die veränderte Anspruchsfähigkeit der Gefäße auf bestimmte Reize anzusehen ist. Wenn man berücksichtigt, daß die Gefäße normaler Tiere noch mehrere Tage nach dem Tode recht gut erregbar bleiben, so wird man leicht den Einfluß der beiden Organe, welcher sich nach ihrer intravitalen Entfernung in der herabgesetzten Ansprechbarkeit kundgibt, bewerten können. Die eingangs aufgeworfene Frage, ob intravital die beiden innersekretorischen Drüsen, Nebennieren und Hypophyse, an der Beeinflussung des Gefäßapparates beteiligt sind, scheint uns also durch vorstehende Versuche im bejahenden Sinne beantwortet zu sein. Am deutlichsten ist der Einfluß an dem beiderseitigen Ausfall der Organfunktion zu merken, während die einseitige Entfernung der Hypophyse oder der Nebennieren, wenn auch deutlich, so doch wesentlich schwächer wirksam ist; es summieren sich also in dem ersteren Falle beide Schädigungen. Es geht daraus hervor, daß bei voller Ausschaltung der einen Drüse die zweite bis zu einem gewissen Grade die Reaktionsfähigkeit der Gefäße aufrecht zu erhalten vermag, sowie auch von vornherein zu erwarten ist, daß der Ausfall der hypophysären Funktion einen qualitativ durchaus verschiedenen Gefäßzustand schafft, wie jener

der Nebennierenausschaltung. Dieser Umstand dürfte auch für die Erklärung der an Säugetieren vermißten Reaktionsänderungen heranzuziehen sein, falls die eine oder andere Drüse, zumal in kurzdauernden Versuchen, entfernt worden war. Da es sich in unseren Versuchen stets um die Entfernung des ganzen Organs gehandelt hat, so vermögen sie naturgemäß nicht mit voller Sicherheit auszusagen, welche Teile der Drüse an den Versuchsergebnissen beteiligt sind; da aber bei den Nebennieren das aus dem Mark stammende Adrenalin, bei den Hypophysen die aus dem Hinterlappen und dem Infundibulum stammenden Präparate nach unseren bisherigen Kenntnissen in erster Linie die Gefäße beeinflussen, während von den anderen Teilen dieser Drüsen vorläufig eine Änderung der Gefäßreaktion unbekannt ist, so sind wir geneigt, die beobachteten Ausfallserscheinungen vorwiegend auf den durch längere Zeit währenden Entfall dieser Hormone zurückzuführen. Die Frage, welche Teile der Gefäßwand durch den Ausfall der hormonalen Wirkungen Schaden genommen hatten, kann mit einiger Wahrscheinlichkeit beantwortet werden; wie die veränderte Wirkungsweise sowohl des Adrenalins, wie auch des Pituglandols nämlich erschließen läßt, kann die herabgesetzte Erregbarkeit nicht allein die Nervenelemente, sondern muß auch die kontraktilen Apparate der kleinen Gefäße und Kapillaren betreffen, da diese die Angriffspunkte der Hypophysenpräparate darstellen; durch den Funktionsausfall der Nebennieren und der Hypophyse werden daher zweifellos auch diese Erfolgsorgane, wenn auch etwas später, als die sympathischen Vasokonstriktoren, in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt. Besonders bemerkenswert erscheint uns aber, daß nach Entfernung der Hypophyse die Reaktion der Extremitätengefäße auf Hypophysenpräparate sich völlig umkehrt, indem die normalerweise eintretende Gefäßerweiterung in eine Gefäßverengerung übergeht, ein Beispiel dafür, wie sehr der Einfluß innersekretorischer Drüsen für die Gefäßreaktion bestimmend sein kann[1]).

Schlußsätze.

1. Die Entfernung der Nebennieren oder der Hypophyse an Fröschen vermindert die Erregbarkeit der Bauch- und Extremitätengefäße gegen Adrenalin; werden beide Organe entfernt, tritt eine noch

1) Zahlreiche Untersuchungen mit Histaminlösungen an Extremitäten- und Splanchnikuspräparaten normaler und operierter Frösche ergaben keinerlei Unterschiede in der Reaktion zwischen normalen und hypophysen- oder nebennierenfreien Tieren.

stärkere Schädigung dieser Gefäßgebiete ein als nach Ausfall nur einer Organfunktion.

2. Eine Herabsetzung der Erregbarkeit der Bauchgefäße ist auch gegen Pituglandol nach Hypophysenexstirpation nachweisbar, während die Extremitätengefäße ihre Reaktion umkehren, indem sie durch Pituglandol nicht wie in der Norm erweitert, sondern verengert werden.

Werden außer der Hypophyse auch die Nebennieren entfernt, so sprechen sowohl die Extremitäten als auch die Bauchgefäße gegen Pituglandol ungemein träge an. Die bloße Nebennierenentfernung scheint die Pituglandolreaktion der Gefäße nicht wesentlich zu beeinflussen.

3. Der Funktionsausfall beider Organe schädigt nicht nur die Ansprechbarkeit der Vasokonstriktoren, sondern auch der kontraktilen Gefäßapparate.

Literatur.

Handovsky und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 71, S. 89. — Amsler und Pick, Ebenda 1919, Bd. 85, S. 61. — Kolm und Pick, Pflügers Archiv 1920, Bd. 184, S. 79 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 87, S. 135. — Fröhlich und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 107. — P. Trendelenburg, Ebenda 1915, Bd. 79, S. 154. — W. Hülse, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 30, S. 268. — Gley und Quinquaud, Journ. de Phys. et de Path. géner. 1917, Bd. 17, S. 807; Compt. rend. soc. biol. 1919, Bd. 82, S. 1175 und 1923, Bd. 88, S. 1121. — Tournade und Chabrol, Compt. rend. soc. biol. 1923. Bd. 88, S. 1180. — Houssay und Lewis, Americ. journ. of Physiol. 1923, Bd. 64, S. 512. — H. v. Haberer, Mittlg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1907, Bd. 17. — Cannon und Rapport, Americ. journ. of Physiol. 1921, Bd. 58, S. 318. — Stewart und Rogoff, Journ. of Pharm. a. Therap. 1917, Bd. 10, S. 1 und Americ. journ. of Physiol. 1919, Bd. 48, S. 397. — E. Zunz und P. Govaerts, Arch. intern. de Phys. 1923, Bd. 22, S. 87. Daselbst auch ausführlicher Literaturnachweis. — Pohle, Pflügers Archiv 1920, Bd. 182. — Molitor und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 101, S. 169. — Krogh und Rehberg, Compt. rend. soc. biol. 1922, Bd. 87, S. 461. — A. Fröhlich, Zentralbl. f. Phys. 1913, Bd. 27, S. 205. — M. Hashimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 101, S. 218.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die pharmakologischen Wirkungen des tetra-rhodanato-diaminchromisauren Natriums (Reineckesaures Natrium).

(Ausgeführt mit Mitteln der Rockefellerstiftung.)

Von

Dr. **Fritz Külz** und Dr. med. dent. **Gertraut Leonhardi.**

(Eingegangen am 27. IV. 1924.)

Seit den Arbeiten von Hofmeister[1]) und Bock[2]) ist bekannt, daß die verschiedensten komplexen Salze vom Typus der Metalliake ausgesprochene pharmakologische Wirkungen haben. Hofmeister, der seine Versuche mit Platinbasen in der ausgesprochenen Absicht unternahm, nach Zusammenhängen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu suchen, stellte fest, daß »eine Vermehrung der Zahl der Ammoniakgruppen innerhalb des Moleküls ein immer stärkeres Hervortreten einer kurareartigen Wirkung zur Folge hat, während die Art der Bindung innerhalb des Moleküls, sowie der Umstand, ob das Platin in demselben als zwei- oder vierwertig fungiert, für die toxische Wirkung ohne Bedeutung ist«.

Seine Resultate wurden von Bock, der mit Kobalt-, Chrom- und Rhodiumverbindungen arbeitete, erweitert und bestätigt. Bock findet, »daß die Wirkung der hier untersuchten Verbindungen auf den tierischen Organismus durch die chemische Konfiguration bestimmt wird, wogegen das in die Verbindung eintretende Metall der Wirkung dieser Stoffe kein charakteristisches Gepräge verleiht, sondern in dieser Beziehung von ganz untergeordneter Bedeutung zu sein scheint«

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1883, Bd. 16, S. 394.
2) Ebenda 1905, Bd. 52, S. 1.

Seitdem hat der Bau der komplexen Verbindungen durch Werners Arbeiten weitgehende Aufklärung gefunden, und vor allem sind die nahen Beziehungen zwischen komplexen Basen und Säuren aufgedeckt worden. Gelang es doch Werner Verbindungen darzustellen, die sich voneinander nur durch Ersatz eines Neutralteiles (NH_3, H_2O) durch einen Säurerest unterscheiden, und so in diesen »Übergangsreihen« von komplexen Basen über eine nichtdissozierende Verbindung zu komplexen Säuren zu kommen.

Es lag daher nahe, einmal zu untersuchen, ob komplexen Säuren von ähnlichem Bau wie die Metalliake auch eine ausgesprochene pharmakologische Wirkung zukäme. Es bestand der Plan, eine der Wernerschen »Übergangsreihen« in ihrer Gesamtheit zu untersuchen. Die bisher untersuchten Übergangsreihen waren aber durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften wenig geeignet.

Es soll deshalb vorläufig nur über die Untersuchung der Tetrarhodanato-diaminchromisäure berichtet werden, die in Form ihres Natriumsalzes in Anwendung kam.

Chemisches.

Über Salze dieser Säure machten zuerst Morland[1]) und Reinecke[2]) Angaben, die sich aber zum Teil widersprachen. Spätere Untersuchungen, vor allem von Werner und Richter, ergaben dann, daß Morland das Guanidin-, Reinecke das Kalium-Ammoniumsalz derselben komplexen Säure in Händen gehabt hatten, von der Zusammensetzung

$$[Cr(NH_3)_2(SCN)_4]H.$$

Die Säure ist einbasisch und bildet meist rotgefärbte Salze, von denen die der Alkalimetalle leicht in Wasser löslich sind, während die der Schwermetalle sich meist sehr wenig lösen. Ein Teil der Salze ist auch in Alkohol löslich. Die Salze sind recht beständig und werden in wässeriger Lösung erst beim Kochen zersetzt. Auch gegen Säuren sind sie wenig empfindlich; Alkalien zersetzen sie aber. Die frischen Lösungen geben keine Rhodanreaktion, erst nach langem Stehen in verdünnter Lösung wird die Eisenreaktion positiv.

Auch die freie Säure ist bekannt. Sie läßt sich in roten Schüppchen zur Krystallisation bringen. Sie ist aber empfindlicher und zer-

1) Quart. Journ. Chem. Soc. 1861, Bd. 13, S. 252.
2) Annalen der Chemie 1863, Bd. 126, S. 113.

setzt sich in wässeriger Lösung bereits bei 80°. Sie ist löslich in Alkohol und, was besonders zu betonen ist, auch in Äther.

Weiter verdient hervorgehoben zu werden, daß die Reineckesauren Salze[1]) Additionsverbindungen mit Jod und organischen Basen wie z. B. Anilin zu geben vermögen.

Auffällig ist, daß die Salze keinen salzigen oder metallischen Geschmack haben, sondern rein bitter schmecken. Der bittere Geschmack ist so stark, daß er sich schon beim Pulverisieren der Substanz bemerkbar macht.

Pharmakologisch wurden Reineckesaure Salze bisher noch nicht untersucht.

Allgemeines Wirkungsbild.

Versuche an Fröschen.

Zur Verwendung kamen Temporarien. Es wurden nur einige Kontrollversuche an Eskulenten gemacht, die keine wesentlichen Abweichungen zeigten. Die Frösche waren teils kalt gehalten, teils warm. Auch das hatte keinen wahrnehmbaren Einfluß. Wo es auf genauere Feststellung der Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht ankam, wurden nur Männchen verwandt.

Wird einem mittelgroßen Grasfrosch eine Dosis von 0,10 bis 1,0 Millimol[2]) pro Kilogramm injiziert, entsprechend einer absoluten Menge von 0,034—0,34 g pro Kilogramm, so beobachtet man, je nach der Dosis, nach verschieden langer Zeit, daß das Tier beim Sitzen höher als sonst aufgerichtet ist. Später zuckt dann das Tier bei jedem Reiz unter Quaken und Eindrücken der Augen zusammen, wobei die Hinterbeine halb gebeugt und die Zehen gespreizt werden. Die Arme werden dagegen beim Männchen steif nach unten abgestreckt und zeigen Neigung in die Klammerhaltung überzugehen, beim Weibchen werden sie nach hinten seitwärts ausgestreckt. Bald darauf tritt dann auf einen Reiz hin ein typischer Streckkrampf auf, der sich in nichts vom Strychninkrampf unterscheiden läßt, der bei kleineren und mittleren Dosen tagelang andauern kann. In den folgenden Protokollen sind zwei Versuche ausführlich geschildert.

---

1) Obwohl ursprünglich mit Reineckesalz nur das Kalium- und Ammoniumsalz bezeichnet wurde, wird im folgenden der Name Reineckesäure der Kürze halber gebraucht werden.

2) Um leichter die Wirkung des gesamten Komplexes mit der der einzelnen Bestandteile vergleichen zu können, werden im folgenden immer die verwandten Mengen in Millimol pro Kilogramm angegeben. Das Molekulargewicht des Reineckenatriums ist 341,34. Ein Millimol ist demnach 0,341 g.

Protokoll 11.

Warmfrosch, Männchen, 40 g Gewicht.

10. I. 1924. 4^h 08′. 0,2 ccm n/10 = 0,17 g pro Kilogramm = 0,51 Millimol pro Kilogramm in den Brustlymphsack.

4^h 50′. Erhöhtes Sitzen und Gehen.

5^h 25′. Auf Reiz erfolgt kurzer Tetanus; die Reflexerregbarkeit ist stark erhöht, das Tier zuckt bei jeder Berührung unter Quaken zusammen, drückt die Augen in den Kopf hinein und zieht den Kopf auf die Brust. Die Schwimmhäute sind gespannt, die Beine sind von jetzt an etwas vom Körper abgestreckt; die Atmung wird krampfhaft, zu Zeiten sistiert sie ganz, die Arme werden fest verkrampft.

5^h 57′. Auf Reiz erfolgt krampfhaftes Strecken der Beine, die aber wieder angezogen werden können.

6^h 20′. Die Beine sind von jetzt an immer halb gestreckt.

6^h 45′. Bricht der Tetanus aus, der von jetzt an mit kürzesten Pausen andauert bis das Tier um

10^h 00′ reaktionslos daliegt.

Die Sektion ergibt diastolischen Stillstand des Herzens; auf Reiz erfolgen einzelne Schläge; Atropin in 1%iger Lösung bringt es wieder zum Schlagen. Der Ischiadikus ist unerregbar. Direkte Muskelerregbarkeit bei Rollenabstand 205. Durch Übertragen der Nerven-Muskelpräparate in Ringer läßt sich die indirekte Muskelerregbarkeit nicht wieder herstellen.

Protokoll 17.

40 g Gewicht.

10. I. 1924. 3^h 05′. 0,25 ccm n/100 = 0,021 g pro Kilogramm = 0,06 Millimol in den Brustlymphsack.

4^h 45′. Gespreizte Schwimmhäute.

6^h 00′. Unverändert.

11. I. 1924. 9^h 25′. Abstehende Schenkel; starke Reizbarkeit; spontane Krämpfe, wobei aber die Beine nicht ganz abgestreckt werden.

9^h 50′. Wackelnder Gang.

11^h 25′. Bei dem Versuch sich zu bewegen, gelangen die Beine immer in krampfhafte Streckstellung.

11^h 30′. Arme und Beine sind immer halb gestreckt.

3^h 15′. Das Tier fällt leicht auf den Rücken bei den spontanen Bewegungsversuchen, kann sich aber zuweilen selbst wieder in die richtige Lage bringen.

12. I. 1924. Frosch fällt nicht mehr auf den Rücken, ist auch nicht mehr so reizbar wie am Tage vorher.

14. I. 1924. Frosch kann sich ganz gut bewegen, ist aber immer noch ziemlich stark erregbar.

15. I. 1924. Frosch ist wieder ganz normal.

Um die Wirkung verschiedener Dosierung zu zeigen, sind in der folgenden Tabelle 1 einige Versuche kurz zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuche an Fröschen.

Injektion von Reinecke-Na in den Brustlymphsack.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Eingeführte Menge Reinecke-Na insgesamt ccm	Eingeführte Menge Reinecke-Na pro kg Tier in g	Eingeführte Menge Reinecke-Na pro kg Tier in Millimol	Ergebnis
1	30	1,0 n/10	1,13	3,39	Tetanus nach 12 Minuten; im letzten Stadium schlaff. Tod nach 1 Stunde 20 Minuten. Sektionsbefund: Herz in Diastole, indirekte Muskelerregbarkeit nicht aufgehoben.
2 Warmfrosch	50	1,0 n/10	0,68	2,04	Tetanus nach 37 Minuten; Tod in Strychninstellung nach 1 Stunde 20 Minuten. Sektionsbefund: Herz diastolisch still, direkte Muskelerregbarkeit 110, indirekt 185.
3	42	0,5 n/10	0,4	1,2	Tetanus nach 26 Minuten; nach andauerndem Tetanus schlaff. Tod nach 1 Stunde 50 Minuten. Indirekte Muskelerregbarkeit 460.
4 Warmfrosch	30	0,4 n/10	0,4	1,2	Tetanus nach 20 Minuten; Tod nach 4 Stunden 6 Minuten.
5	20	0,2 n/10	0,34	1,02	Tetanus nach 1 Stunde 37 Minuten, zuletzt schlaff. Tod nach 3 Stunden 5 Minuten. Sektionsbefund: Herz diastolisch still, wird durch Atropin in Bewegung gesetzt; indirekte Muskelerregbarkeit erhalten.
6	40	0,2 n/10	0,17	0,51	Tetanus nach 1 Stunde 17 Minuten. Tod nach 5 Stunden 50 Minuten.
7	43	0,1 n/10	0,07	0,23	Tetanus nach 1 Stunde 45 Minuten. Tod in Strychninstellung nach 12 Stunden.
8	55	0,1 n/10	0,06	0,18	Tetanus nach 3 Stunden 15 Minuten. Tod nach $3\frac{1}{2}$ Tagen.
9	40	0,05 n/10	0,04	0,12	Tetanus nach 8 Stunden 30 Minuten. Nach heftigen Streckkrämpfen Ermattung und langsame Erholung bei beständig erhaltener Überempfindlichkeit gegen Reize. Erholung am 9. Tage vollendet.
10	40	0,25 n/100	0,021	0,06	Ganz wenig übererregbar nach 24 Stunden, nach 2 Tagen normal.
11 Rana esculenta	23	0,14 n/100	0,021	0,06	Tetanus nach 11 Stunden 15 Minuten sehr ausgesprochen, Tier aber spontan beweglich. Erholt nach 2 Tagen.

Tödlich sind danach Mengen von 0,18 Millimol pro Kilogramm = 0,061 g. Für einen 50 g Frosch genügen also 0,003 g. Von kleineren Dosen erholen die Tiere sich wieder, nachdem sie tagelang in Reflexkrämpfen gelegen haben. Die kleinste krampfmachende Dosis ist 0,06 Millimol pro Kilogramm, entsprechend 0,001 g für einen 50 g Frosch.

Außer diesen Krämpfen rufen die Reineckesauren Salze noch eine zweite, leicht erkennbare Veränderung im Organismus hervor, die in einer Starre der Skelettmuskulatur besteht, die in großen Dosen mit Herabsetzung der Erregbarkeit verbunden ist. Bei sehr großen Dosen tritt das weniger in Erscheinung, weil sie zum Tode führen ehe die Starre sich recht ausbilden kann. Besonders ausgesprochen ist die Starre in der Armmuskulatur und dem Rectus abdominis; sie dauert hier bei überlebenden Tieren noch an, wenn die Krampferscheinungen längst wieder geschwunden sind.

Schließlich hat Reineckenatrium eine Wirkung auf das Herz: bei den gestorbenen Tieren wurde das Herz immer in diastolischem Stillstand mit überfüllten Vorkammern angetroffen, auf mechanischen Reiz machte es eine schwache Kontraktion, oder eine Folge von Schlägen. Durch Atropin in größerer Konzentration wurde es wieder zum regelmäßigen Schlagen gebracht, wovon später noch die Rede sein wird.

Versuche an Warmblütern.

Die bei Warmblütern gemachten Versuche ergaben im wesentlichen dasselbe Bild wie die Froschversuche; nur mußten größere Mengen gegeben werden. Es waren bei Kaninchen Dosen von 0,12 Millimol pro Kilogramm unwirksam; nach etwa 0,16 Millimol pro Kilogramm ward die Atmung beschleunigt, dann verlangsamt, das Tier blieb 1 Tag lang apathisch, atmete mühsam; am nächsten Tag war es wieder normal. Nach 0,5 Millimol pro Kilogramm tritt sofortiger Tetanus auf, der Kopf wird in den Nacken gezogen und das Tier stirbt nach einigen rasch aufeinanderfolgenden Anfällen in Strychninstellung. Während der Streckkrämpfe, die sich unter Muskelflimmern lösten, machen die Hinterbeine trommelnde Bewegungen und der Atem steht still. Die Muskelwirkung wurde bei Warmblütern nicht beobachtet. — Genauere Versuche wurden noch mit Mäusen gemacht.

Protokoll 9 gibt das Vergiftungsbild nach Injektion von 0,6 Millimol pro Kilogramm wieder.

Protokoll 9.

Maus, 13 g Gewicht.

5. II. 1924. 0,4 ccm n/50 Reineckenatrium werden unter die Rückenhaut injiziert = 0,209 g pro Kilogramm = 0,627 Millimol pro Kilogramm.

12^h 10′. Injektion; sofort beschleunigte Atmung, danach

12^h 15′ wird die Atmung mühsam keuchend, verlangsamt; Tier sitzt geduckt, still, Schwanz steht auf Reiz steil nach oben.

12^h 22′. Werden einige rosa gefärbte Tropfen Urin ausgeschieden, die mit Atropin und Strychnin einen milchigen Niederschlag geben.

12^h 38′. Auf Reiz erfolgt Tetanus; danach kann das Tier sich spontan bewegen, aber auf den nächsten Reiz erfolgt der nächste Tetanus.

Von nun an werden Spontanbewegungen nicht mehr richtig ausgeführt, die Hinterbeine stehen nach der Seite ab, und das Tier zittert am ganzen Körper.

3^h 20′. Strychninstellung; der Tetanus wird durch eine leichte, $^1/_2$ Minute lang dauernde Äthernarkose aufgehoben, um einige Zeit nach Beendigung der Narkose wieder einzusetzen.

5^h 30′. Stirbt das Tier in der Narkose.

Für Mäuse liegt die tödliche Dosis zwischen 0,5 und 0,4 Millimol pro Kilogramm. Nach kleineren Dosen als 0,4 Millimol tritt auch kein Tetanus mehr auf; die einzige erkennbare Wirkung besteht in einer Beschleunigung der Atmung, die bei 0,2 Millimol nach 1 Stunde wieder vorüber ist.

Das Wirkungsbild soll nun im einzelnen besprochen und analysiert werden.

Die Krämpfe erweisen sich schon durch den äußeren Augenschein als Reflexkrämpfe und sind nicht von Strychninkrämpfen zu unterscheiden. Auch die genauere Analyse am Frosch läßt keinen Unterschied erkennen. Durchschneidung der peripheren Nerven unterbricht den Krampf im zugehörigen Glied. Dekapitieren ist ohne Einfluß, während Ausbohren des Rückenmarkes sofortige Erschlaffung bewirkt. Wird eine Lösung des Salzes auf das Rückenmark direkt aufgetropft, so beobachtet man anfänglich, solange die Lösung sich noch nicht recht ausgebreitet hat, allgemeine Krämpfe nur bei Reizung des zugehörigen Gliedes. Es besteht aber insofern ein Unterschied gegenüber der Strychninvergiftung, als anfänglich die Tetani auch nur im zugehörigen Glied auftreten und erst nach einiger Zeit sich allgemein ausbreiten. Trotzdem ist man wohl berechtigt, die Wirkung des Reineckesalzes auf eine Vergiftung derselben Zellen zurückzuführen wie bei der Strychninvergiftung. Ob auch dieselben Zellbestandteile in beiden Fällen angegriffen werden, das zu entscheiden,

fehlen uns vorläufig die Methoden. Und gerade das wäre von besonderem Interesse, weil, da das eine Gift eine Säure, das andere eine Base ist, bei gleichem Angriffsort folgen würde, daß basische oder saure Natur für die Giftwirkung indifferent sind. Bemerkenswert ist, daß eine andere Säure, der Schwefelwasserstoff, auch Strychninwirkung hat[1]).

Den Erregbarkeitsverhältnissen des Nervmuskelapparates wurde eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt, weil möglicherweise bei den Reineckesalzen eine Kurarewirkung vorhanden sein konnte, ähnlich wie bei den analog gebauten Chromiaken.

Nach Vergiftung mit größeren Dosen war zwar stets die indirekte Erregbarkeit herabgesetzt, manchmal sogar erloschen, gleichzeitig aber zeigte auch die direkte Erregbarkeit dasselbe Verhalten. Die Muskulatur wies dann immer die oben erwähnte Starre auf. Dieselbe Starre läßt sich durch Überführen der Muskeln in Ringerlösung nicht lösen, auch Calciumsalze beheben sie nicht. Die Anfänge der Vergiftung müssen aber reversibel sein, da Frösche, welche die Vergiftung überwanden, nach einiger Zeit ihre Muskulatur wieder scheinbar normal bewegen können. Die starre Muskulatur ist verkürzt und sieht trübe aus.

Auffallend ist, daß, um am isolierten Muskel die Kontraktur hervorzurufen, viel größere Konzentrationen nötig sind. Während am ganzen Tier nach 0,2 Millimol pro Kilogramm die Starre bereits auftritt, also in n/5000 Lösungen, erzielt man selbst mit dem sehr empfindlichen Rektuspräparat erst mit n/200 Lösungen eine langsame Kontraktur.

Um die Wirkung auf das Herz festzustellen, wurden Versuche am isolierten Herzen, die an der Straubschen Kanüle arbeiteten, unternommen. Von ganz stark verdünnten Lösungen aufsteigend wurde bei n/4000 die erste Veränderung an der Herzkurve festgestellt, indem die Amplitude kleiner wurde, nach Ausspülung mit Ringer jedoch sofort ihren normalen Umfang wieder erreichte. Bei Verwendung von steigenden Konzentrationen werden die Anzeichen der Vergiftung deutlicher. Bei n/500 nimmt die Kontraktionsfähigkeit bedeutend ab, so daß die Ausschläge nur noch $^1/_3$ ihrer Normalhöhe erreichen. Dabei treten aber keine Pausen auf, der Rhythmus bleibt regelmäßig. Nach n/200 kann es schon zum Stillstand kommen. Meist wird aber nur die Amplitude sehr verringert, wobei der Rhythmus regelmäßig bleibt, die Diastole etwas länger dauert. Läßt man

1) Harnack, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1895, Bd. 34, S. 156.

das Herz weiter schlagen, ohne auszuwaschen, so wird das Schlagvolum etwas ausgiebiger, aber die Zahl der Herzschläge wird stark vermindert.

Auf Zusatz von Atropin erfolgt Erholung. Es hat das aber nichts mit dem pharmakologischen Antagonismus der Atropingruppe gegen Muskarin zu tun; denn es sind viel größere Atropinkonzentrationen erforderlich. Die Aufhebung der Reineckewirkung beruht vielmehr auf rein chemischer Reaktion. Reineckesalz bildet mit vielen Alkaloiden sehr schwer lösliche Niederschläge. Diese treten auch, wie sich direkt beobachten läßt, in der Herzkanüle auf. Das Reineckesalz ist dadurch also nicht mehr in der nötigen Konzentration vorhanden.

Es erhebt sich nun die Frage, ob es sich in dem geschilderten Vergiftungsbilde um eine Wirkung des komplexen Salzes als solchen handelt, oder ob erst nach seinem Zerfall die Bestandteile (Cr, NH_3, SCN) einzeln oder in Kombination miteinander wirken. Der Reineckekomplex ist zwar in vitro recht beständig, im Organismus könnten ja aber die Dinge anders liegen. Es wurden deshalb

Grünes Chromchlorid und Chromrhodanid,
Ammoniumchlorid und Rhodannatrium

untersucht. Durch Chromchlorid wurden Frösche ohne besondere Erscheinungen getötet; ebensowenig ließen sich mit Chromrhodanid, das ja durch seine Eigenschaft als Nichtelektrolyt und ätherlösliches anorganisches Salz sehr merkwürdig ist, irgendwelche Wirkungen erzielen. Eine genauere Untersuchung verlangte aber Ammoniumchlorid und Natriumrhodanid, von beiden Körpern sind krampfmachende Wirkungen bekannt.

Nach Ammoniumchlorid in Dosen bis zu 0,66 g pro Kilogramm = 12 Millimol bleiben die Frösche ganz normal. Die nach großen Dosen (30—40 Millimol) auftretenden Krämpfe sind vorwiegend klonischer Natur. Es sei hier gleich vorweg genommen, daß Ammoniumchlorid auch keine Verstärkung der Natriumrhodanidwirkung hervorruft.

Dagegen läßt sich die Ähnlichkeit des Vergiftungsbildes nach Natriumrhodanid nicht verkennen. Auch bei Rhodannatrium treten zwei Wirkungen in die Erscheinung:

1. die Reflexkrämpfe,
2. die Muskelstarre.

Die Muskelstarre tritt jedoch hier viel mehr in den Vordergrund; schon nach mittleren Dosen ist sie irreversibel und bleibt bestehen, nachdem die Reflexkrämpfe längst vorübergegangen sind. Es müssen aber viel größere Dosen angewandt werden, wenn das Vergiftungs-

bild in die Erscheinung treten soll. Einen ausführlich geschilderten Fall bringt das folgende Protokoll.

Protokoll 4.

Temporarie, 38 g Gewicht.

14. I. 1924. 0,22 ccm n/1 Natriumrhodanid = 0,018 g = 0,47 g pro Kilogramm = 5,8 Millimol pro Kilogramm.

5^h 00′. Injektion.

6^h 15′. Unbeholfenes Springen. Schwimmhäute gespreizt.

7^h 10′. Dasselbe.

15. I. 1924. 9^h 40′. Frosch sitzt normal, ist aber sehr erregbar, zuckt auf Berührung zusammen, wobei sich die Schwimmhäute immer mehr spannen.

10^h 55′. Vorderarme gekrampft, Springen ist kaum möglich.

2^h 00′. Auf Reiz krampfhaftes Strecken der Beine, Arme auf der Brust fest verkrampft.

4^h 55′. Noch kein ausgesprochener Tetanus.

16. I. 9^h 50′. Dauernder starker Tetanus in Strychninstellung.

17. I. Auf stärkere Reize Tetanus, Frosch liegt ausgestreckt.

18. I. 11^h 00′. Immer noch langgestreckt, aber schlaff, auf starken Reiz Tetanus.

9^h 00′. Tetani lassen nach, Arme aber noch gekreuzt.

19. I. 10^h 30′. Dasselbe.

20. I. 11^h 00′. Spontanbeweglichkeit wird größer.

27. I. Starre in Oberschenkeln; Anziehen der Beine dadurch unmöglich; sonst ist das Tier schwach, aber normal.

Es wurden auch Versuche mit Warmblütern gemacht. Die Erscheinungen entsprachen den durch Reineckenatrium hervorgerufenen völlig, wenn man größere Dosen gab, wie das folgende Protokoll zeigt.

Protokoll 12.

Maus, 13 g Gewicht.

5. I. 1924. 0,1 ccm n/1 = 0,008 g = 0,62 g pro Kilogramm = 7,6 Millimol.

4^h 10′. Injektion.

4^h 20′. Normal.

4^h 25′. Auf Reiz wird der Schwanz senkrecht gehoben; Ausscheidung von rhodannatriumhaltigem Harn.

4^h 30′. Hinterbeine werden seitwärts abgestreckt. Vorwärtsbewegung ist stark behindert.

4^h 40′. Reflexerregbarkeit ist stark erhöht, wird aber durch leichte Äthernarkose ($^1/_2$ Minute) beseitigt.

5^h 07′. Krampfhafte Bewegungen, aber kein Tetanus.

6. I. 1924. 9^h 00′. In Strychninstellung tot gefunden.

In Tabelle 2 und 3 sind die Ergebnisse einiger Versuche mit verschiedenen Dosierungen kurz zusammengefaßt.

Tabelle 2.

Versuche mit Fröschen.

Injektion von Rhodannatrium in den Brustlymphsack.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Eingeführte Menge Rhodannatrium insgesamt ccm	pro kg Tier in g	pro kg Tier in Millimol	Ergebnis
1	40	0,5 n	1,2	15	Tetanus nach 5 Stunden 25 Minuten. Tod in Strychninstellung nach 12 Stunden 10 Minuten. Sektionsbefund: Diastolischer Herzstillstand.
2	50	0,5 n	0,81	10	Nach 18 Stunden tot gefunden in Strychninstellung; Herz diastolisch still.
3	50	0,5 n	0,81	10	Tetanus nach 18 Stunden; nach 5 Tagen erholt.
4	38	0,22 n	0,46	5,8	Tetanus nach 36 Stunden. Es erfolgt keine vollkommene Erholung von der Starre; nach 13 Tagen ist noch Starre im Oberschenkel (siehe Protokoll 4).
5	30	0,17 n	0,4	4,9	Normal.

Tabelle 3.

Versuche mit Mäusen.

Injektion von Rhodannatrium unter die Rückenhaut.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Eingeführte Menge Rhodannatrium insgesamt ccm	pro kg Tier in g	pro kg Tier in Millimol	Ergebnis
1	14	0,5 n	2,9	35,8	Nach 2 Minuten steht der Schwanz auf Reiz senkrecht, nach 8 Minuten auf Reiz Zusammenzucken, Beine werden ausgestreckt, beschleunigte Atmung, Zittern am ganzen Körper. Tetanus nach 14 Minuten; Tod nach 15 Minuten.
2	11	0,3 n	2,2	27,1	Nach 1 Minute beschleunigte, dann mühsame Atmung. Tetanus nach 22 Minuten; Tod nach 23 Minuten.
3	14	0,2 n	1,15	14,1	Tetanus nach 30 Minuten; Tod nach 2 (?) Stunden; tot aufgefunden.
4	13	0,1 n	0,62	7,6	Nach 47 Minuten starke Reflexerregbarkeit, die durch Äthernarkose leicht beseitigt wird. Tetanus nach 2 Stunden (?). Tod in Strychninstellung; tot aufgefunden (siehe Protokoll 12).

Das eindrucksvolle Vergiftungsbild, das Rhodannatrium hervorruft, scheint wenig bekannt zu sein, obwohl die Rhodanverbindungen häufig untersucht wurden.

Das mag seinen Grund darin haben, daß die meisten Untersucher mit dem Kalisalz arbeiteten. Bei großen Dosen und vor allem stärkerer Konzentration kann dann schon die Kaliwirkung zum Tode führen. Die Wirkung kleinerer Dosen muß wohl infolge des auffällig späten Eintrittes übersehen worden sein. Überdies arbeiteten die meisten Beobachter mit Warmblütern, bei denen infolge schnell eintretenden Todes die Erscheinungen weniger auffallend sind. Nur Paschkis[1]) hat die Symptome bei Fröschen beschrieben, er hat aber mit so stark konzentrierten Lösungen gearbeitet, um schnelle Wirkungen zu bekommen, daß der Einwand von Franz[2]) nicht ohne weiteres unberechtigt erscheint, es handele sich um »Salzwirkung«. Salzwirkung lag bei unserer Dosierung sicher nicht vor; sie könnte auch nicht das Auftreten von Krämpfen 12 Stunden nach der Vergiftung erklären. Es war auch das benutzte Präparat nicht mit Cyaniden verunreinigt, wie jedesmalige Proben ergaben.

Es fragt sich nun, läßt sich die Wirkung des Reineckesauren Natriums als einfache Rhodanidwirkung auffassen? Da es bei kleineren Dosen von Reineckesalz stundenlang dauern kann, bis der Tetanus ausbricht, liegt die Vermutung nahe, daß Vorbedingung der Wirkung eine Zersetzung ist. Dann mußten die Krämpfe sofort, oder jedenfalls viel schneller auftreten, wenn man die Zerfallsprodukte injiziert, also Rhodannatrium. In Wirklichkeit verhält sich die Sache umgekehrt. Die Zeiten bis zum Ausbruch der Vergiftung sind bei Natriumrhodanid viel länger als beim Reineckesalz (vgl. Tabelle 1 und 2).

Auch eine Betrachtung der quantitativen Beziehungen zeigt, daß die Annahme einer Zersetzung als Vorbedingung der Wirksamkeit nicht zutreffend ist. Die geringste krampfmachende Dosis war 0,06 Millimol Reineckesalz pro Kilogramm Frosch. Wenn man nun annimmt, daß sich das gesamte Salz im Körper sofort zersetzt — was sicher unrichtig ist, da man im Harn unzersetztes Komplexsalz nachweisen kann —, so konnte, da vier SCN-Gruppen vorhanden sind, aus den 0,06 Millimol Reineckesalz 0,24 Millimol Natriumrhodanid entstehen, und diese Dosis mußte denselben Effekt haben. Tatsächlich liegen aber die kleinsten krampfmachenden Dosen von Rhodan-

1) Wiener med. Jahrbücher 1885, S. 530.
2) Arbeiten des kais. Gesundheitsamtes 1912, Bd. 38, S. 435.

natrium zwischen 6 und 10 Millimol pro Kilo, also 25—42mal höher. Ähnlich liegen die Dinge, wenn wir die Verhältnisse am Herzen in Erwägung ziehen. Wir bekommen hier ein besseres Bild vom Verhältnis der Wirkungsstärke beider Gifte, da der Zeitfaktor ausgeschieden ist, denn beide Körper wirken sofort ein. Die schwächsten wirksamen Konzentrationen liegen für Reineckesalz zwischen n/3000 und n/4000. Vom Rhodannatrium muß man n/15 bis n/20-Lösungen nehmen, um einen ähnlichen Effekt zu bekommen. Es muß dahingestellt bleiben, ob die Abnahme der Hubhöhe in beiden Fällen auf gleiche Weise zustande kommt, da im Falle des Rhodannatriums die Zusammensetzung der Flüssigkeiten sich schon zu sehr von der der Ringerlösung unterscheidet.

Um zu sehen, ob Schuld an dem auffällig späten Eintritt der Vergiftungserscheinungen eine rasche Ausscheidung war, wurden in einigen Versuchen Fröschen die Uretheren unterbunden. Weder änderte sich die eben noch wirksame Grenzdosis, noch der Zeitpunkt des Eintrittes der Vergiftung.

Ähnliche Verhältnisse wie beim Reineckesalz haben die Arbeiten Abels[1]) über Säurefuchsin (1—4 g pro Kilogramm Tier) kennen gelehrt. Abel zeigte, daß Säurefuchsin (1,0 g pro Kilogramm Tier) Stunden nach der Injektion Krämpfe hervorruft. Die Ursache der verspäteten Wirkung war in der langsamen Diffusion zu suchen, die sich bei dem stark gefärbten Körper bequem verfolgen ließ. Die Inkubationszeit und die Giftmenge ließen sich herabsetzen, wenn kardiektomierten Fröschen Fuchsinlösung auf die Lymphherzen aufgetropft wurde, weil dann unter Umkehr des Kreislaufes das Rückenmark schneller mit Farbstoff durchtränkt wird. Wir probierten dieselbe Versuchsanordnung, kamen aber damit nicht zum Ziele, da die Lymphherzen immer stehen blieben, sobald Reineckesalz aufgeträufelt wurde.

Um zu erfahren, ob sich die Inkubationszeit nicht abkürzen ließe, machten wir Versuche mit Injektion in die Aorta nach Unterbindung der Aorta abdominalis und der Arteria Pulmo-cutanea.

Es traten dann nach Injektion von 0,5 ccm n/200 (in Ringer) Krämpfe nach 5 Minuten auf, nach 1 ccm n/100 nach 1 Minute.

Nach 0,5 ccm n/100 verhielt sich der Frosch 5 Minuten lang normal; die abermalige Injektion von 0,5 ccm n/100 brachte den Tetanus sofort zum Ausbruch.

Nach 0,5 ccm n/50 trat der Tetanus sofort auf.

---

1) Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1912, Bd. 3, S. 584.

In diesen Versuchen ließ sich also das Vergiftungsbild sofort hervorrufen. Natriumrhodanid war in Mengen von 0,5 ccm n/10 wirkungslos; erst 0,5 ccm n/1 riefen nach 2 Minuten Tetanus hervor, wobei dahingestellt bleiben muß, wieviel Anteil an der Wirkung die Hypertonie der Lösung hat. Man muß also etwa 50mal soviel Natriumrhodanid nehmen, um dieselbe Wirkung zu erzielen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß bei der sofort einsetzenden Wirksamkeit des Reineckesauren Natriums eine Zersetzung des Körpers nicht gut angenommen werden kann.

Die gleichen Verhältnisse ergaben sich bei Versuchen, in denen Reineckenatrium direkt auf das Rückenmark aufgeträufelt wurde.

Nach Anwendung von n/10 Reineckesaurem Natrium begannen die Tetani nach 12—20 Minuten, nach n/20 und n/40 noch später. Offenbar vermag das große Molekül nur sehr langsam die Lipoidschichten zu durchdringen.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen also, daß es recht unwahrscheinlich ist, daß der Zerfall des Reineckekomplexes die Vorbedingung der pharmakologischen Wirksamkeit ist. Sie schließen es aber nicht vollkommen aus. Es wäre ja möglich, daß der Reineckekomplex vermöge irgendwelcher physikalisch-chemischer Eigenschaften leichter in die Zellen eindringen könnte, als das Rhodannatrium, daß er dann dort an Ort und Stelle Rhodanid abspaltete, das auf diese Weise reichlicher und schneller an den Wirkungsort gelangte. Wenn wir uns der eingangs erwähnten Tatsache erinnern, daß die freie Reineckesäure in Äther löslich ist, so scheint eine derartige Annahme durchaus möglich; es muß nur der Beweis erbracht werden, daß unter den im Organismus vorhandenen Bedingungen die Säure in Freiheit gesetzt werden kann. Um das zu prüfen, wurde eine Reihe von Versuchen angestellt. Eine Lösung von Reineckesalz wurde mit Äther überschichtet und mit Salzsäure angesäuert; nach Umschütteln färbte sich dann der Äther rot. Wurde an Stelle der Salzsäure Kohlensäure eingeleitet, so blieb der Äther auch nach stundenlangem Durchleiten ungefärbt. Eine Färbung der zweiten Phase trat auch nicht auf, wenn an Stelle des Äthers fette Öle verwendet wurden. Demnach kann im Organismus nicht die freie Säure auftreten.

Auch die Versuche an isolierten Froschherzen sprechen in demselben Sinne. Die negativ inotrope Wirkung des Reineckesalzes ist durch Atropin oder Triäthyloktylammonium aufhebbar, die des Rhodannatriums nicht. Die Reineckewirkung kann also nicht durch abgespaltenes Rhodanid verursacht sein.

Als Ergebnis der Versuche läßt sich also feststellen, daß die beschriebenen Wirkungen dem Reineckesauren Natrium als solchem zukommen. Qualitativ ähneln sich zwar die Vergiftungsbilder des einfachen und des komplexen Rhodanids, quantitativ ist aber das Reineckesalz bei weitem überlegen. Es scheinen demnach für das komplexe Rhodanid ähnliche Verhältnisse vorzuliegen wie für die Ammoniumsalze. Die schwache Wirkung des Ammoniums wird ungeheuer verstärkt durch komplexe Bindung der NH_3-Gruppen in den Hexamminen. Wie das zu erklären ist und welche Rolle die Ammingruppen im Reineckemolekül spielen, ist vorläufig nicht zu sagen. Vielleicht gibt die Untersuchung der übrigen Glieder der Übergangsreihe darüber einigen Aufschluß. Eine weitere Frage ist, ob ganz allgemein Komplexbildung eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung zur Folge hat, oder ob das nur bei solchen Gruppen vorkommt, die an sich eine gewisse Wirksamkeit haben[1]). Wenn wir vorläufig von der qualitativen Seite der Wirkung absehen, so scheint uns die Feststellung wichtig, daß bestimmte Molekülanordnungen überhaupt zu pharmakologisch sehr wirksamen Körpern führen, einerlei, ob das resultierende Produkt nun eine Base oder eine Säure ist.

1) Anmerkung: Es ist hier nur von solchen Fällen die Rede, in denen der pharmakologisch wirksame Bestandteil nicht zum Zentralatom eines Komplexes wird. Daß dann die pharmakologischen Eigenschaften — wie auch die chemischen — sich vollkommen ändern ist bekannt.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über die Wirkung intravenöser Kochsalz- und Zuckerinfusionen auf die Alkalireserve des Blutes [1]).

Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Alkalireserve im Fieber.

Von

Y. Fujimaki.

(Eingegangen am 5. V. 1924.)

Bei Untersuchungen, welche die Abhängigkeit experimenteller Hyperglykämien von der Alkalireserve des Blutes zum Gegenstande hatten, war die Beobachtung gemacht worden, daß das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes nach intravenöser Zufuhr von Zucker- und Kochsalzlösungen erheblich ansteigt [2]). Daraus ergibt sich die Frage, wie diese Veränderung zustande kommt. Sie erschien deshalb von weitergehendem Interesse, weil die Kohlensäurekapazität als Ausdruck der Pufferbreite maßgebend sein muß für den CO_2-Transport und damit für die CO_2-Spannung im Gewebe; von dieser sind wiederum abhängig eine Reihe von Faktoren, welche für die Lebensvorgänge in der Zelle und für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen bedeutungsvoll sein müssen, so z. B. die Oxyhämoglobindissoziation, wahrscheinlich die Kapillarweite, die Calciumionisation und andere mehr. Die Auswirkungen einer Veränderung der Pufferbreite dürften vielleicht höher anzuschlagen sein, als die einer Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes, die bei normal funktionierenden Kompensationsvorrichtungen wohl — wenn überhaupt — nur durch extrem starke und vor allem zeitlich akute Eingriffe eintreten dürfte.

1) Die Ergebnisse dieser Arbeit sind durch H. Freund im Naturhistorisch-medizinischen Verein zu Heidelberg (am 19. II. 1924) mitgeteilt worden.

2) Vgl. hierzu: Fujimaki, Dieses Archiv 1924, Bd. 102, S. 236.

Die Hyperkapnie durch Kochsalz- und Zuckerinjektionen kann nicht unmittelbare Folge des Eingriffes sein, da alkalische Valenzen nicht zugeführt werden, und da die Blutkörperchenzählung eine Veränderung der Blutkonzentration ausschließen läßt. Daraus ergibt sich der Schluß, daß die gefundene Blutveränderung die Folge einer beiden Injektionen gemeinsamen Einwirkung auf andere Funktionen sein muß. Als solche kommt die Fieberwirkung in Betracht, die das Kochsalz beim Kaninchen fast regelmäßig, der Zucker immer dann hat, wenn nicht ganz »wasserfehlerfreies« Wasser zur Lösung verwandt und rasch injiziert wird[1]). Aus der Möglichkeit, daß die pyretische Wirkung zu einer Steigerung der Alkalireserve führen könne, ergab sich der Versuchsplan: es galt die einzelnen Symptome des Fiebers daraufhin zu prüfen, wie weit sie die Alkalireserve des Blutes verändern; dies sind die Temperaturerhöhung an sich, die Stoffwechselsteigerung und die Veränderung der Wärmeabgabe, wie sie beim Fieberanstieg und auf der Fieberhöhe bekannt ist und als deren wesentlichstes Organ beim Kaninchen neben der peripheren Gefäßweite die Lungenventilation in Betracht kommt.

Methodik.

Sämtliche Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt. Die Injektionen waren bei Kochsalz isotonisch, 20—25 ccm pro Tier, bei Zucker 9%ig oder 25%ig, von denen 10—15 ccm langsam injiziert wurden. Die Alkalireserve wurde in der gleichen Anordnung bestimmt, wie von Fujimaki a. a. O. mitgeteilt. Ferner wurde die Rektaltemperatur und bei der Mehrzahl der Versuche die Lungenventilation (Frequenz und Volumen) bestimmt, und zwar letztere zum Teil in Kontrollversuchen am gleichen Tier mit genau der gleichen Behandlung, um Störungen der Atmung durch psychische Einflüsse (Blutentnahme) zu vermeiden. In einzelnen Versuchen wurde die Erythrocytenzahl laufend verfolgt und dadurch, wie erwähnt, festgestellt, daß die Blutkonzentration unverändert blieb.

Zunächst sei an einigen Beispielen die Wirkung der Kochsalzinjektionen auf die Alkalireserve gezeigt (s. Tabelle 1).

Die Wirkung der Zuckerinjektionen, die in Tabelle 2 gezeigt wird, ist ganz gleichartig.

Die Temperatursteigerung betrug jeweils etwa 1°; die beträchtliche Steigerung der Kohlensäurekapazität fällt, wie man sieht, in die Zeit des Temperaturanstieges und geht beim Temperaturabfall oft bis unter den Normalwert zurück.

Damit war ein Zusammenhang der Blutveränderung mit der Fieberwirkung wahrscheinlich. Gesichert wurde er durch die folgen-

1) H. Freund, Dieses Archiv 1911, Bd. 65, S. 225; 1913, Bd. 74, S. 311.

Tabelle 1.

Wirkung von Kochsalzinfusionen auf das Kohlensäurebindungsvermögen und die Körpertemperatur.

	Beispiel 1		Beispiel 2		Beispiel 3	
	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%
Normal	38,3	40,3	38,4	42,0	38,6	42,4
1½ Stunden nach der Injektion	39,4	48,6	39,2	49,1	38,9	47,1
3 Stunden nach der Injektion	39,0	—	39,6	—	39,2	—
4 Stunden nach der Injektion	38,5	39,1	38,4	40,1	38,4	41,9

Tabelle 2.

Wirkung von Zuckerinfusionen auf das Kohlensäurebindungsvermögen und die Körpertemperatur.

	Beispiel 1		Beispiel 2		Beispiel 3	
	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%
Normal	38,2	41,1	38,4	40,4	38,2	41,5
1 Stunde nach der Injektion	38,8	48,8	39,2	—	38,6	47,3
2 Stunden nach der Injektion	39,2	45,0	39,6	47,9	39,2	—
3 Stunden nach der Injektion	38,0	40,0	38,8	41,5	38,6	41,2
4 Stunden nach der Injektion	—	—	38,4	39,1	37,9	39,9

Tabelle 3.

Wirkung von Kochsalz + 0,24% $CaCl_2$ (Beispiel 1 und 2) und von Zucker + 0,24% $CaCl_2$ (Beispiel 3 und 4) auf Temperatur und CO_2-Kapazität.

	Beispiel 1		Beispiel 2		Beispiel 3		Beispiel 4	
	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%	Temperatur in °	Reservealkali in Vol.%
Normal . . .	38,6	41,9	38,4	41,0	38,4	42,3	38,5	42,3
1½ Std. nach d. Injektion	39,0	43,9	38,8	43,0	38,8	43,8	38,8	43,7
4 Std. nach d. Injektion	38,6	40,1	38,4	41,8	38,4	43,2	38,4	42,8

den Versuche, bei denen die temperatursteigernde Wirkung von Kochsalz und Zucker durch Zusatz von $CaCl_2$ abgeschwächt wurde[1]) und gleichzeitig damit auch die Veränderung der Alkalireserve: der Kalkzusatz verringert beide Wirkungen annähernd in gleichem Maße (s. Tabelle 3).

Die Temperatursteigerung war nur angedeutet (etwa um 0,4°) und die Vermehrung der Alkalireserve nur etwa $^1/_3$ so groß wie in den ersten Versuchen (um 1—2 Vol.% gegenüber 5—8 Vol.%).

Es galt nun die Frage zu entscheiden, ob die Temperaturerhöhung an sich die Blutveränderung zur Folge hat oder ob diese mit irgendeinem der Vorgänge zusammenhängt, durch welche vom Wärmezentrum aus das Fieber zustande kommt. Dies ließ sich zunächst an einigen Tieren prüfen, die durch Halsmarkdurchschneidung künstlich poikilotherm gemacht waren. Bei ihnen bleibt nach rein zentralwirkenden pyretischen Eingriffen, zu denen Kochsalz und Zucker gehören, die Temperatursteigerung aus[2]), weil bei ihnen die infolge allgemeiner Gefäßlähmung maximale Wärmeabgabe ebenso wie die chemische Regulation dem Einfluß des Wärmezentrums entzogen sind. Jedoch können Impulse des Wärmezentrums noch die Atmung beeinflussen, weil die Nn. phrenici intakt sind (die Auxiliärmuskeln sind gelähmt und die Atmung dadurch und durch die abnorme Seitenlage etwas behindert). Die folgende Tabelle gibt zwei Versuche (mit Kochsalz und Zucker) an Tieren mit durchschnittenem siebentem Halssegment wieder, die bei 28° Außentemperatur normale Körpertemperatur hatten; diese wurde durch die Injektionen nicht verändert.

Tabelle 4.

Wirkung von Kochsalz- und Zuckerinjektionen am Tier mit durchschnittenem Halsmark auf die Alkalireserve.

	Beispiel 1 (NaCl)		Beispiel 2 (Zucker)	
	Temperatur in °	Alkalireserve in Vol.% CO_2	Temperatur in °	Alkalireserve in Vol.% CO_2
Normal	38,2	39,1	38,0	39,4
1 1/2 Stunden nach der Injektion	38,2	42,1	38,0	42,9
3 » » » »	38,0	42,3	38,2	42,1
6 » » » »	38,0	38,9	38,0	40,0

1) H. Freund, Dieses Archiv 1911, Bd. 65, S. 225.

2) H. Freund und Strasmann, Ebenda 1912, Bd. 69, S. 12. — H. Freund und Grafe, Ebenda 1912, Bd. 70, S. 135. — H. Freund, Ebenda 1913, Bd. 72, S. 304.

In beiden Fällen war die Vermehrung der Alkalireserve deutlich (um etwa 3 Vol.%), wenn auch etwas geringeren Grades als in den Versuchen an normalen Tieren. Sie kommt also auch ohne Temperaturerhöhung zustande. Die reine Wirkung erhöhter Körpertemperatur auf die Alkalireserve ist, wie Tabelle 5 zeigt, gerade umgekehrt. Sie wurde gleichfalls am künstlich poikilothermen Tier durch Erwärmung erreicht; dabei wird die Atmung tachypnoisch, wodurch ein gewisser Wasserverlust eintreten muß, der aber, wie die Erythrocytenzählung ergab, zu keiner Bluteindickung führte.

Tabelle 5.

Wirkung der Überhitzung auf die Alkalireserve beim Tier nach Halsmarkdurchschneidung.

Außentemperatur in °	Körpertemperatur in °	Alkalireserve in %	Erythrocytenzahl in Mill.
28	38,2	39,9	4,18
35	40,8	32,5	4,1
10	36,2	38,5	4,24

Dieser letzte Versuch gibt einen klaren Hinweis für den Fortgang der Untersuchung: er zeigt, daß die Temperaturerhöhung an sich die Alkalireserve nicht erhöht, daß vielmehr hier eine starke Hypokapnie einsetzt. Es kommt also auf die Ursache der Temperaturerhöhung an. Stauungshyperthermie und Fieber unterscheiden sich dadurch, daß die erstere trotz Gegenregulation erzwungen wird, die fieberhafte Temperatursteigerung dagegen nicht nur ohne Gegenregulation, sondern durch Einsparung von Wärme infolge eines pathologischen Vorganges im Wärmezentrum zustande kommt. Im ersten Falle erhöht der Organismus die Wärmeabgabe so stark wie möglich; dem Tier mit durchschnittenem Halsmark steht dafür nur die Steigerung der Lungenventilation zur Verfügung, die Hitzetachypnoe. Das bedeutet eine hochgradige CO_2-Ausschwemmung, einen Säureverlust, der zu einer echten »Alkalosis« führen würde, wenn er nicht kompensiert werden kann. Diese Kompensation besteht in Verminderung der alkalischen Valenzen des Blutes, die neben Stoffwechselvorgängen (z. B. Veränderungen des Verhältnisses Zucker $\rightleftarrows$ Milchsäure oder Ammoniak $\rightleftarrows$ Harnstoff) durch Austausch zwischen Gewebszellen und Plasma und durch Ausscheidung in den Nieren bewirkt wird. Da die p_H im Plasma nach Henderson summarisch durch den Quotienten $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ bestimmt wird, d. h. durch das Verhältnis des CO_2-Gehaltes

zum CO_2-Bindungsvermögen, so bleibt die aktuelle Reaktion auch bei starkem CO_2-Verlust durch Überventilation immer dann erhalten, wenn der Organismus Zeit hat, durch Herabsetzung des Reservealkali den Quotienten konstant zu halten. Bei ganz akuter forcierter Überventilation kann es deshalb zu einer Alkalosis kommen, wie die Versuche über die Atmungstetanie lehren; in unserem Falle, bei dem die Überventilation allmählich eintritt und länger andauert, ist die Abnahme der Alkalireserve der Ausdruck dafür, daß der durch die CO_2-Ausschwemmung bedingte Säureverlust ausgeglichen ist. So sehen wir, daß die Erregung des Atemzentrums — als des ausführenden Organes der physikalischen Wärmeregulation gegen Überhitzung — im Endeffekt die in Tabelle 5 dargestellte Hypokapnie bewirkt.

Wir haben nunmehr zu fragen, ob die Hyperkapnie nach den fiebermachenden Injektionen durch eine Verminderung der Lungenventilation hervorgerufen wird, d. h. ob sie — in Umkehr der obigen Gedankengänge — als eine Kompensation gegen Säuerung infolge des durch verminderte Atmung vermehrten CO_2-Gehaltes des Blutes aufgefaßt werden darf. Dazu war es erforderlich, die Lungenventilation im Verlaufe der Kochsalz- und Zuckerwirkung zu messen und mit der Temperaturkurve zu vergleichen. Dies geschah zunächst ohne gleichzeitige Bestimmung der Alkalireserve.

Tabelle 6.

Wirkung von Kochsalz- und Zuckerinjektionen auf Temperatur und Lungenventilation.

	1. Beispiel (NaCl)		2. Beispiel (NaCl)		3. Beispiel (NaCl)		4. Beispiel (Zucker	
	Temperatur in °	Atemvolumen in ccm pro Min.	Temperatur in °	Atemvolumen in ccm pro Min.	Temperatur in °	Atemvolumen in ccm pro Min.	Temperatur in °	Atemvolumen in ccm pro Min.
Normal	38,3	480	38,4	760	38,2	520	38,6	780
1½ Stunden nach der Injektion .	39,2	340	39,4	400	38,9	360	38,8	400
3 Stunden nach der Injektion .	38,8	—	39,0	560	39,2	360	39,0	—
4 Stunden nach der Injektion .	38,5	560	38,4	720	38,4	440	38,4	720
5 Stunden nach der Injektion .	—	—	—	—	38,4	580	—	—

Die Tabelle 6 zeigt, daß beim Temperaturanstieg die Lungenventilation stark heruntergeht, beim Temperaturabfall wieder zur

Norm ansteigt; zuweilen wird dabei die Norm überschritten. Der kurze Verlauf des Fiebers gibt keine Möglichkeit, ihr Verhalten auf der Fieberhöhe zu untersuchen. Die Lungenventilation geht also umgekehrt mit den anfangs gezeigten Veränderungen der Alkalireserve. Dies geht besonders klar aus Tabelle 7 hervor, der ein Versuch mit gleichzeitiger Messung von Lungenventilation und Alkalireserve zugrunde liegt.

Tabelle 7.

Wirkung von Kochsalz auf Temperatur, Atmung und Alkalireserve.

	Temperatur	Atemfrequenz	Atemvolumen	Alkalireserve
Normal	38,7	48	720	40,1
1½ Stunden nach der Injektion . .	39,2	36	480	—
2½ Stunden nach der Injektion . .	39,4	—	—	47,4
3½ Stunden nach der Injektion . .	38,6	52	720	—
4 Stunden nach der Injektion	38,8	—	—	39,7

Es war zu fordern, daß durch $CaCl_2$-Zusatz die Wirkung auf die Atmung ebenso hintangehalten wird, wie es in Tabelle 3 für die Temperatursteigerung und die Hyperkapnie gezeigt wurde. Dies lehrt Tabelle 8.

Tabelle 8.

Wirkung von Kochsalz und Zucker mit Zusatz von $CaCl_2$ auf Temperatur und Lungenventilation.

	1. Beispiel ($NaCl + CaCl_2$)		2. Beispiel (Zucker + $CaCl_2$)	
	Temperatur	Atemvolumen	Temperatur	Atemvolumen
Normal	38,4	1060	38,6	1280
1 Stunde nach der Injektion	38,7	960	38,8	1180
2 Stunden nach der Injektion	38,8	960	38,7	1160
3 Stunden nach der Injektion	38,8	960	38,5	960
4 Stunden nach der Injektion	38,7	960	38,6	1120
6 Stunden nach der Injektion	38,4	1120	38,6	1280

Damit ist bewiesen, daß die Wirkungen auf Temperatur, Alkalireserve und Lungenventilation zusammengehören. Der Fieberanstieg erfolgt durch Verminderung der Wärmeabgabe, und die zu diesem Zwecke herabgesetzte Atmung bewirkt als Ausgleich gegen den vermehrten CO_2-Gehalt eine Steigerung der Alkalireserve; beim Fieberabfall wird der umgekehrte Weg beschritten.

Nur eine Schwierigkeit bleibt noch zu erörtern: ein gesicherter Befund der Fieberforschung ist die Hypokapnie (= Azidose) im Fieber, während nach unseren Befunden das Kochsalz- und Zuckerfieber mit Hyperkapnie einhergeht. Es erschien daher notwendig, das Injektionsfieber hinsichtlich der Verschiebungen der Alkalireserve mit einer anderen Fieberart, dem Wärmestichfieber, zu vergleichen. Tabelle 9 gibt diese Versuche wieder.

Tabelle 9.

Temperatur, Alkalireserve und Lungenventilation nach dem Wärmestich.

	1. Beispiel		2. Beispiel		
	Temperatur in °	Alkalireserve in Vol.% CO_2	Temperatur in °	Alkalireserve in Vol.% CO_2	Atemvolumen in ccm pro Min.
Normal	38,5	40,0	38,5	42,1	560
1½ Stunden nach dem Stich	38,8	44,4	38,6	—	520
4 » » » »	42,0	27,1	38,8	—	—
5 » » » »	40,0	—	39,0	—	480
6 » » » »	39,8	—	39,6	44,8	—
8 » » » »	—	—	40,7	34,2	840
24 » » » »	38,4	41,4	38,4	41,6	580

Die Tabelle zeigt, daß auch im Wärmestichfieber der Temperaturanstieg mit einer Steigerung des CO_2-Bindungsvermögens einhergeht. Insoweit gleichen sich die beiden untersuchten Fieberarten. Die Fieberhöhe dagegen, die bei der kurzen Dauer und dem raschen Temperaturabfall des Injektionsfiebers nicht zur Beobachtung kommen kann, ist beim Wärmestich durch eine ganz starke Herabsetzung der Alkalireserve ausgezeichnet. Das Gleiche gilt für den Fieberabfall nach dem Wärmestich, so daß die Unterschiede zwischen beiden Fieberarten nur in soweit quantitativ sind, daß beim Injektionsfieber die Alkalireserve meist nur zur Norm oder wenig unter die Norm absinkt. Das zweite Beispiel unserer Wärmestichversuche, in welchem die Lungenventilation mit bestimmt wurde, gibt die Erklärung dafür:

im Fieberanstieg ist die Lungenventilation herabgesetzt (= CO_2-Retention), auf der Fieberhöhe gesteigert (= CO_2-Ausschwemmung). Als Kompensation gegen die Übersäuerung steigt daher im Fieberanstieg die Alkalireserve an. Ob die verminderte CO_2-Kapazität auf der Fieberhöhe rein als Ausgleich der durch wärmeregulatorische Erregung der Atmung hervorgerufenen CO_2-Ausschchwemmung, also »zentrogen«, gedeutet werden darf, erscheint nicht ganz sicher; es besteht vielmehr die Möglichkeit, daß daneben auch eine gesteigerte Bildung fixer Säuren eine Rolle spielen könnte. Beim infektiösen Fieber des Menschen ist dies bekanntlich der Fall (vermehrte Ammoniakausscheidung); beim Wärmestichfieber ist darüber nichts bekannt[1]). Es ist aber wohl bei der kurzen Dauer dieses Fiebers und in anbetracht der Tatsache, daß dabei die Wärmebildung im wesentlichen durch Kohlehydratverbrennung gedeckt wird (Abhängigkeit der Temperaturhöhe vom Glykogengehalt der Leber), unwahrscheinlich, daß hier eine sogenannte »hämatogene« Reaktionsverschiebung nach der sauren Seite als Erregung der Atmung im Spiele ist. Jedenfalls kommt dem Atemzentrum — als Ausführungsorgan der Wärmeregulation — in unserem Falle bei der Genese der veränderten Alkalireserve die führende Rolle zu.

Daß neben der Wärmeabgabe auch die Wärmebildung, also die Höhe des Stoffwechsels, bei der Alkaliverschiebung eine Rolle spielen könnte, ist abzulehnen. Zwar wird in der pädiatrischen Literatur neuerdings — ohne ausreichende Begründung durch Stoffwechselversuche — aus Veränderungen der Harnazidität auf die Stoffwechselgröße geschlossen: »alkalotische Stoffwechselrichtung« soll einer Steigerung, »azidotische Stoffwechselrichtung« einer Herabsetzung entsprechen. Ob die Bestimmung der Alkalireserve oder die Harnazidität einwandfreiere Schlüsse auf die Vorgänge im Organismus zulassen, bleibe hier unerörtert; in der Regel dürfte Reservealkalivermehrung mit alkalischerem Harn einhergehen und umgekehrt. Über die Stoffwechselgröße in unseren Versuchen lassen sich aus der Literatur Aufschlüsse gewinnen. Ein Vergleich zeigt, daß ein Parallelismus zwischen Alkalireserve und Stoffwechsel nicht besteht: im Salz- und Zuckerfieber und beim Fieberanstieg ist die Alkalireserve und der Stoffwechsel vermehrt; fieberfreie Kochsalzinjektionen lassen letzteren unverändert und erhöhen das Reservealkali; dagegen findet sich eine Herabsetzung des Kohlensäurebindungsvermögens bei der Stoffwechselsteigerung auf der Höhe des Wärmestichfiebers und bei Überhitzung beim Kaninchen, wozu aus der Literatur noch das infektiöse Fieber des Menschen, die Muskelarbeit, die Adrenalinwirkung (und schließlich das Verhalten von

1) Vgl. hierzu Wittkowsky, Dieses Archiv 1890, Bd. 28, S. 283 und die zusammenfassende Darstellung von Kraus in Noordens Handbuch d. Path. des Stoffwechsels.

Stoffwechsel und Harnazidität bei Flaschenkindern im Vergleich mit Brustkindern) hinzuzusetzen wäre. Es sind also sicherlich nur Ausnahmefälle, in denen eine Stoffwechselsteigerung mit vermehrtem Reservealkali zusammentrifft.

Der Mechanismus ist demnach der folgende: die pyretische Wirkung der Injektionen kommt durch Einsparung von Wärme zustande. Neben der Stoffwechselsteigerung, die etwa 10—30% beträgt[1]), setzt das Wärmezentrum die Wärmeabgabe herab. Zu diesem Ziele wird die Lungenventilation eingeschränkt; es kommt zu einer CO_2-Retention, die unkompensiert zu einer Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite führen müßte. Diese drohende »Azidosis« wird aber ausgeglichen durch Vermehrung der alkalischen Valenzen im Blute: es nimmt die CO_2-Kapazität zu. Ist die Fieberhöhe erreicht, so steigt die Wärmeabgabe, wie bekannt, über die Norm an und wird dann zum Zwecke der Entfieberung noch weiter gesteigert. Auch hieran nimmt die Atmung teil, es kommt zu einem Anstieg der Lungenventilation, wodurch der CO_2-Gehalt des Blutes wieder sinkt. Es hängt von der Stärke der Wärmeabgabe, also von der Höhe und Dauer des Fiebers ab, ob das Absinken des CO_2-Gehaltes nur bis zur Norm oder darunter geht. Auch hier paßt der Organismus dem veränderten CO_2-Gehalte den Wert der Alkalireserve an: sie wird je nach dem Grade der Überventilation zur oder unter die Norm herabgesetzt. Damit ist der Mechanismus für das Zustandekommen der beschriebenen Blutveränderungen als Folgezustand der Wirkung auf die Wärmeregulation klargestellt.

1) Freund und Grafe, Dieses Archiv 1911, Bd. 67, S. 55.

XV.

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Breslau.
(Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf.)

Die Erregung des überlebenden Kaninchenuterus durch Schwangeren- und Kreißendenserum.

Von
Georg Brdiczka.

(Mit 2 Kurven.)

(Eingegangen am 1. V. 1924.)

Daß das eigentlich wehen- und geburtsauslösende Moment noch unbekannt ist und an dessen Stelle zum Teil sich widersprechende Theorien stehen, dürfte unzweifelhaft damit zusammenhängen, daß es sich beim Geburtsvorgang um einen komplizierten biologischen Vorgang handelt, der sich schwer in seine einzelnen Komponenten zerlegen und somit analysieren läßt, ohne sich in seiner Gesamtheit dadurch wesentlich zu ändern. Das Arbeiten an den überlebenden inneren Organen, vor allem am Tieruterus, stellt nun eine Methode dar, die in der Tat geeignet erscheint, ohne die vielen biologischen Unbekannten des Organismus handgreifliche Resultate zu liefern, die natürlich andererseits, da es sich eben um ein vereinfachtes Exempel handelt, nicht ohne weiteres auf den lebenden Organismus übertragen werden können. Abgesehen von den vielen physiologischen Kurven[1,2,3]), die man am Uterus aufgenommen hat, zeigt sich der überlebende Kaninchen- und Meerschweinchenuterus besonders geeignet, einen Titer für Secale und Hypophysenpräparate [5,6,7]) zu liefern; das

1) Kehrer, Arch. f. Gyn. 1907, Bd. 81, S. 160.

2) Frankl-Hochwart, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. 1910, Bd. 63, S. 347.

3) Kurdinowski, Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Suppl.-Bd., S. 323.

4) Trendelenburg und Borgmann, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 239.

5) Kochmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 115, S. 305.

6) Frommel, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 8, S. 205.

7) Röhrig, Virch. Arch. Bd. 76.

Uterispräparat war lange Zeit aber auch eine Methode zur Feststellung des Adrenalingehaltes[1,2,3]) einer Lösung.

Auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Bittorf habe ich nun im hiesigen pharmakologischen Institut, dessen Laboratorium mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Geheimrat Pohl zur Verfügung gestellt wurde, die Wirksamkeit von Schwangeren- und Kreißendenserum auf das überlebende Kaninchenuterus- und auch Darmpräparat untersucht. Die dazu erforderlichen Sera usw. wurden mir bereitwilligerweise aus dem Material der hiesigen Universitätsfrauenklinik (Direktor Prof. Fraenkel) überlassen. Zunächst sei bemerkt, daß ich mich bei der Ausführung der Untersuchungen an die bekannten Vorschriften und Kautelen gehalten habe, die außer Acht gelassen, den Versuch oft stören. Den Uterus oder Darm habe ich durchweg in Tyrodelösung[4]) suspendiert und nachdem ich eine einigermaßen physiologische Kurve gewonnen hatte, die Sera einwirken lassen. Da ich in der Wirkung auf Uterus und Darm zwischen zentrifugiertem Zitratblut, Serum von geschlagenem Blut und Serum von ungeschlagenem Blut keinen wesentlichen Unterschied bemerken konnte, habe ich meistenteils Serum von zentrifugiertem Blut stammend, das nach der Entnahme sofort geschlagen wurde, benützt. Auch das Alter der Sera spielte keine große Rolle bei meinen Untersuchungen, sofern die Sera kaltgestellt aufbewahrt wurden. Da ich im Anfange der Untersuchungen mit Zusatz von geringen Serummengen zur Tyrodelösung in bestimmtem prozentualem Verhältnis (etwa 2 und 4 : 100) zu keinem oder keinem eindeutigen Ergebnis kam, ließ ich in der Folgezeit die Tyrodelösung, in der der Uterus suspendiert schrieb, durch unverdünntes Serum ablösen und die Einwirkung registrieren. Zur Untersuchung benutzt habe ich vor allem Serum, das durch Venenpunktion vorher aus Blut gewonnen war, sowie Serum, das aus dem retroplazentaren Hämatom Kreißender stammte, sowie Plazentapreßsaft, der, nachdem der Mutterkuchen möglichst blutfrei gemacht war, durch Zusammenpressen der Plazenta gewonnen wurde, wobei mit Kochsalzlösung nachgespült und ausgewaschen wurde. Im ganzen

1) M. Neu, Münch. med. Wochenschr. 1910—12, Nr. 48, S. 2533; 1911, Nr. 34, S. 1810.

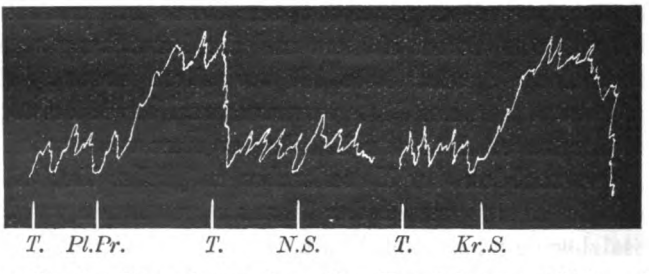
2) O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

3) Fraenkel, Ebenda Bd. 60, S. 395.

4) Tyrodelösung (Zusammensetzung):

NaCl — 8,0	$C_6H_{12}O_6$ — 1,0
$CaCl_2$ — 0,2	$MgCl_2$ — 0,1
KCl — 0,2	NaH_2PO_4 — 0,05
$NaHCo_3$ — 1,0	Aqua dest. ad 1000,—

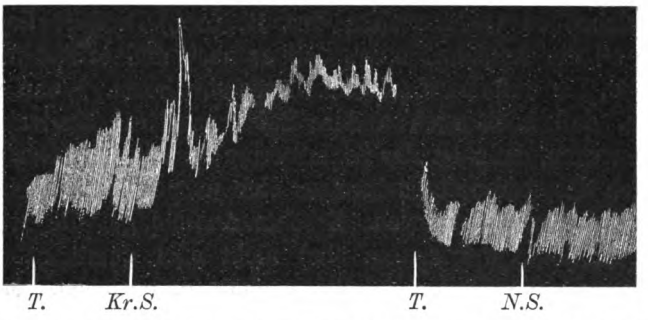
habe ich zu den Untersuchungen 26 verschiedene Schwangere und Kreißende herangezogen. 16 Kreißende und 10 Schwangere, und zum Vergleich etwa 10—15 Normalsera von Personen weiblichen und männlichen Geschlechts in verschiedenen Lebensaltern benutzt. Die Schwangeren befanden sich im 6.—10. Monat, die Kreißenden hatten teils starke, teils mittlere, teils gar keine oder schlechte Wehen. Das Resultat der Untersuchungen ist kurz folgendes: Das Serum Kreißender als auch das Serum aus dem retroplazentaren Hämatom bewirkte in jedem Falle eine starke ausgiebige und anhaltende Kontraktion im Gegensatz zu dem unmittelbar vorher oder nachher nach Auswaschung angesetzten Normalserum, das entweder gar keine oder doch eine geringfügige Tonusveränderung bewirkte. Genau so ergaben sich starke Tonusänderungen durch plazentaren Preßsaft, Änderungen, die ich als ungefähr ebenso hochgradig wie die durch Kreißendenserum bewirkten Veränderungen bezeichnen möchte, wobei bemerkt sei, daß sich in diesem Plazentapreßsaft praktisch kein Blut als mögliche Fehlerquelle befand. Auch Schwangerenserum, besonders das aus dem 9. und 10. Graviditätsmonat bewirkte Kontraktionen, wenngleich diese bei Anwendung von Schwangerenserum aus dem 6. und 7. Monat bedeutend geringer waren, ja manchmal ganz ausblieben. Auf jeden Fall ist aber die Tonusänderung des überlebenden Präparates durch Einwirkung von Schwangerenserum im 10. Monat, Kreißendenserum, Serum aus dem retroplazentaren Hämatom und Plazentapreßsaft als durchaus einwandfrei und



Kurve 1 stellt eine Uteruskurve dar. *T.* = Tyrodelösung, *Pl.Pr.* = Plazentapreßsaft, *N.S.* = Normalserum, *Kr.S.* = Kreißendenserum. Die Kurve zeigt nun sehr schön die Ausschläge nach Zusatz von Plazentapreßsaft und Kreißendenserum, das Abfallen auf Tyrodelösungszusatz, sowie die minimale Tonuszunahme auf Zusatz von Normalserum.

eklatant zu bezeichnen. Einige beigefügte Kurven mögen dies veranschaulichen.

Welche Folgerungen sind wir aus diesem Ergebnis zu ziehen berechtigt und worauf sind die Kontraktionen des überlebenden Uterus zu beziehen?



Kurve 2 ist eine Darmkurve. *T.* = Tyrodelösung, *Kr.S.* = Kreißendenserum, *N.S.* = Normalserum. Die Tonuszunahme auf Zusatz von *Kr.S.* ist deutlich, ebenso der Abfall des Tonus auf Zusatz von Tyrodelösung, während Zusatz von Normalserum außer einer momentanen Hemmung keine Tonuszunahme des Darms bewirkt.

Ich erwähnte eingangs schon, daß man das Uterusprăparat als Methode zur Feststellung des Adrenalingehaltes benutzt hat. M. Neu[1]) hat nun die bei Kreißenden- und Schwangerenserum gefundene starke Tonusänderung des Uterusprăparats auf den erhöhten Adrenalingehalt bezogen. Nach seiner Ansicht bestünde in der gesamten Gestationsperiode des Weibes eine Adrenalinämie — er nennt das im Körper biologisch vorkommende Adrenalin Adrenin —, die ihrerseits wieder wahrscheinlich auf einer gesteigerten Tätigkeit des Adrenalsystems im Sinne einer gesteigerten Sekretion beruhe. A. Fränkel[2]) hat die Uterusmethode in gewissem Sinne zu einer quantitativen ausgebaut, indem er aus dem Grad der Tonusänderung des Uterus auf den Adrenalingehalt des Serums bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii Schlüsse zog. Sehen wir uns nun bei Neu das wesentliche Moment der Begründung, daß es sich um Adrenalin handelt, an, dann finden wir es nur in der gewissen Übereinstimmung im Resultat mit der Laewen-Trendelenburgschen[3]) Versuchsanordnung, die als spezifisch und anerkannt gilt. Diese Übereinstimmung ist aber keine so große, sondern die Resultate erweisen sich im Gegenteil bei näherer Betrachtung als ziemlich differente. Zur Er-

1) M. Neu, Mediz. Klinik 1910, Bd. II, Nr. 46, S. 1813.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909, Bd. 60.
3) Ebenda 1910, S. 161.

klärung der relativ hohen Adrenalinwerte, die die Uterusmethode im Verhältnis zu den anderen Methoden (Frosch-Bulbusmethode, die von Ehrmann[1]), Meltzer, Auer, Wessely und Hofbauer[2]) inauguriert wurde und die Feststellung des Adrenalingehaltes durch den überlebenden Gefäßstreifen des Rindes[3])) liefert, liegt nach O'Connor[4]) die Annahme nahe, daß es noch andere Substanzen im Serum gibt, die auf den Kaninchenuterus einwirken. Wenn wir aber annehmen, daß auch noch andere Substanzen die Kontraktion des Uterus bewirken, dann ist der Schluß erlaubt, daß die Uterusmethode hinsichtlich des Adrenalinnachweises eine unspezifische Methode darstellt oder mit andern Worten: Erhöhte Ausschläge, die wir durch die Uterusmethode bekommen, sind nicht oder zumindestens nicht ohne weiteres auf erhöhten Adrenalingehalt zu beziehen. Mithin ist durch die Versuche Neus die Annahme einer Adrenalinämie während der Gestationsperiode des Weibes nicht bewiesen. A. Bittorf[5]), der im menschlichen Schilddrüsenextrakt eine mydriatisch wirkende Substanz fand, prüfte auch die Wirkung von Schilddrüsenextrakten auf den überlebenden Kaninchenuterus und fand lebhafte Kontraktion und kräftige Bewegungen. Er kommt zu dem Schluß, daß, da auch noch in andern Organen pupillenerweiternde Substanzen gefunden wurden, es unberechtigt sei, aus dem Auftreten von pupillenerweiternden Substanzen im Blut stets auf eine Hypersekretion von Adrenalin im Blut zu schließen. — Außerdem spricht die während der Gravidität auftretende vielfache Pigmentierung eher für eine Hypadrenināmie. Ferner bewirkt normalerweise Adrenalin, da seine Wirkung in einer Reizung des Sympathikus besteht, eine Hemmung, also eine Erschlaffung von Darm und Uterus, wenn auch zugegeben werden muß, daß dieses Gesetz sich bei den verschiedenen Tierarten anders[6]) verhält und der Kaninchenuterus auf Adrenalineinwirkung meistens mit Erhöhung seines Tonus reagiert. Jedenfalls erscheint aber ein Rückschluß von der erhöhten Ansprechbarkeit des Uterus durch Kreißenden- und Schwangerenserum auf Vermehrung der Adrenalin-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 96.

2) Deutsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 36, S. 1642.

3) Zeitschr. f. Biol. 1906, Bd. 48.

4) O'Connor, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 125, Nr. 13.

5) A. Bittorf, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 8.

6) v. Frankl. Hochwart, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910, Bd. 63, S. 347. — Kurdinowski, Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Suppl.-Bd., S. 323. — Kehrer, Arch. f. Gyn. 1907, Bd. 81, S. 160. — Sugimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 26. — Adler, Ebenda 1918, Bd. 83, S. 248. — Hilz, Ebenda 1922, Bd. 94, S. 129. — Holste, Ebenda 1923, Bd. 96, S. 1.

substanzen im Serum nicht zulässig. Sicher und endgültig läßt sich diese Frage natürlich erst dann entscheiden, sobald wir eine zuverlässige chemische qualitative und quantitative Methode zur Bestimmung des Adrenalins besitzen, die in gleicher Weise auf alle Teile des menschlichen Körpers und seine Säfte Anwendung findet, was vorläufig wohl bei der neuesten Methode[1]), durch die selbst Spuren von Adrenalin in Verdünnung von 1 : 100 Millionen noch nachgewiesen wurden, noch nicht der Fall ist. Demnach ist es unwahrscheinlich, daß die Kontraktionen des überlebenden Uterusprăparates auf den erhöhten Adrenalingehalt des Serums Schwangerer und Kreißender zu beziehen sind.

Sind es nun Zerfallsprodukte im Sinne Freunds und Gottliebs, worauf die Kontraktionen des Uterus zu beziehen sind? — Im Anschluß und Anlehnung an englische Autoren (Abel und Kubota[2]), die Histamin und histaminähnliche Substanzen in zahlreichen Organextrakten gefunden haben und sie auch unter den Zerfallsprodukten aller Gewebe vermuten, unterscheidet Freund und Gottlieb[3]) im Serum »Frühtoxine«, die mitunter von ganz kurzer Dauer und gefäßerweiternd sind, und »Spättoxine«, die erst später im Serum auftreten, längere Zeit anhalten und gefäßverengernd sind. Als Hauptursache für das Auftreten dieser Toxine im Serum kämen die in jedem Normalblut auftretenden Eiweißzerfallsprodukte und insbesondere der Zerfall der Blutplättchen in Frage. Daher sei es sehr schwer, da man immer mit diesen Substanzen im Serum rechnen müsse, andere Substanzen im Serum nachzuweisen, die anderer Ätiologie sind, ja es erwüchsen dem Nachweis von im Blut zirkulierenden Fremdsubstanzen aus der Wirksamkeit des Serums an den überlebenden Testobjekten fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Zum Schluß der Ausführungen sagt Freund und Gottlieb sich selbst abschwächend wörtlich: »Daß aber die Wirksamkeit der verschiedenen Sera dem Plättchengehalt des Blutes nicht parallel zu gehen scheint, spricht für die Annahme, daß zu den bei der Gerinnung entstehenden Substanzen noch solche hinzukommen können, die schon in vivo vorhanden sind«. Ludwig Kowitz[4]) konnte bei seinen Versuchen am überlebenden Straubschen Froschherzen weder Früh- und Spät-

1) B. Stuber, A. Rußmann und A. Proebsting, Zeitschr. f. exp. Mediz. Bd. 32, S. 448; sonstige Methoden von Boas, Fränkel, Albers, Folin, Bayer, Sakuji-Kodama, Chem. Centralblatt 1924, Nr. 8, S. 810.

2) Journal of Pharmakology and experimental Therapeutics 1919, Vol. XIII.

3) Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 283.

4) L. Kowitz, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. u. Ther. 1923, Bd. 34.

toxine im Serum nachweisen, noch beim Vergleich von 3—14tägigem Serum untereinander in der physiologischen Reaktion bezüglich des Ausschlages beim Herzversuch eine nennenswerte Verschiedenheit finden. Wenn man nun die oben dargelegten Versuchsresultate in Rechnung zieht, so sprechen sie entschieden gegen Freund und Gottlieb, wenn auch nicht gerade absolut. Es soll nicht geleugnet werden, daß Normalserum im Gegensatz zu Ringer- und Tyrodelösung eine Tonusveränderung des überlebenden Uterus bewirkt und diese auf die im Serum entstehenden histaminähnlichen Substanzen zu beziehen sein kann; immerhin ist doch der Unterschied in der Wirksamkeit des Normalserums und des Kreißendenserums auf den Kaninchenuterus so eklatant, daß sie wohl einer besonderen Erklärung bedarf, es sei denn, man wollte die erhöhte Einwirkung des Kreißendenserums mit einem während der Schwangerschaft und Austreibungsperiode auftretenden vermehrten Zerfall von Eiweißprodukten und Blutplättchen im Serum in Zusammenhang bringen. Diese Erklärung in diesem Sinne ist aber unwahrscheinlich, weil es sich bei der Schwangerschaft und Geburt um einen biologisch viel verwickelteren Prozeß handelt. Außerdem ist über das Verhalten der Blutplättchen während der Gravidität und Geburt nichts von der Norm wesentlich Abweichendes bekannt, der Fibrinogengehalt ist vermindert, so daß, da eine gewisse Parallele zwischen dem Fibrinogengehalt des Blutes und der Zahl der Blutplättchen besteht, jedenfalls keine Vermehrung der Blutplättchen zu erwarten ist. — Es ist demnach von Freund und Gottlieb als entschieden zu weit gegangen zu bezeichnen, wenn sie von unüberwindlichen Schwierigkeiten reden, die dem Nachweis von im Blut zirkulierenden Fremdsubstanzen im Serum erwüchsen und damit das Gebiet der Physiologie, soweit sie mit Serum arbeitet, stark beschneiden, wenngleich auch die vielen Fehlerquellen und Schwierigkeiten keineswegs übersehen sein sollen. —

Welches ist nun diese besondere Erklärung, deren das oben mitgeteilte Versuchsresultat bedarf! Daß es sich dabei um die Wirkung von Adrenalin handeln könnte, wurde als unwahrscheinlich abgelehnt. Auch die Eiweißzerfallsprodukte im Sinne Freund und Gottliebs reichen zu einer Erklärung nicht aus. Demnach könnte man die mitgeteilten und eindeutig gefundenen Tonusänderungen des Uterus durch Kreißendenserumzusatz auf einen hypothetischen Stoff beziehen, der seiner näheren Konstitution und Beschaffenheit nach nicht bekannt ist, von dem man aber doch sagen kann, daß er anscheinend in der Gravidität allmählich entsteht, während der Geburt an Quantität oder vielleicht auch Qualität zunimmt und im retro-

plazentaren Hämatom und im Plazentapreßsaft angereichert vorhanden zu sein scheint. Wenn man das gefundene Versuchsresultat nun überschaut, dann fällt die nahe Beziehung zu dem Sauerbruchschen[1]) Parabioseversuchen auf. Kurz sei repetiert! Wurden zwei schwangere Tiere in Parabiose vereinigt, dann traten keinerlei Erscheinungen weder bei dem einen noch bei dem anderen Tier auf. Wurde dagegen ein schwangeres und ein nicht schwangeres Tier vereinigt, dann traten bekanntlicherweise bei dem nicht schwangeren Tier und zwar besonders dann, wenn die Gravidität des schwangeren Tieres schon weit fortgeschritten war, schwere Allgemeinerscheinungen auf, die im Sinne einer Allgemeinintoxikation gedeutet werden konnten. Wurde nun ein Tier, das kurz vor der Entbindung stand, mit einem Tier, das im Anfange der Gravidität sich befand, in Parabiose vereinigt, dann kam es zu lebhaften Bewegungen des Uterus und meistens zum Abort. Sauerbruch und Heyde kamen auf Grund dieser Versuche zu dem Schluß, daß der Eintritt der Geburt mit dem Auftreten eigenartiger Substanzen einhergeht, die auf nicht schwangere Tiere übertragen schwere Störungen des Allgemeinzustandes hervorrufen und in besonderer Versuchsanordnung zu lebhaften Uterusbewegungen und zum Abort führen. Daß der durch vorliegende Arbeit nachgewiesene hypothetische Stoff im Serum Kreißender und Plazentapreßsaft mit den von Sauerbruch und Heyde angenommenen eigenartigen Substanzen Ähnlichkeit besitzt, ja vielleicht identisch ist, muß als wahrscheinlich bezeichnet werden. Der Umstand, daß auf Zusatz von Plazentapreßsaft die Kontraktion des Uterus in gleicher Weise wie bei Zusatz von Kreißenden- und Schwangerenserum erfolgte, scheint dafür zu sprechen, daß der gefundene Stoff weniger dem endokrinen System als vielmehr der Plazenta entstammt.

1) Sauerbruch und Heyde, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2617.

XVI.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie an der militär-medizinischen Akademie zu Leningrad (Petersburg).
(Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow.)

Über den Einfluß einiger kolloidaler Farbstoffe auf die Kurarevergiftung.

Von
Dr. J. R. Petroff.

(Eingegangen am 7. V. 1924.)

Im Laufe meiner Untersuchungen über die Vitalfärbung der Blutgefäße bemerkte ich, daß die mit Trypanblau vital gefärbten Frösche viel größere Mengen von Kurare vertragen, als die normalen ungefärbten Tiere. Etwas später machte Wentzlaff[1]) die gleiche Beobachtung an Fröschen, die mit anderen Vitalfarbstoffen (Kongorot, Indulin und Nigrosin) behandelt waren.

Diese Beobachtungen stehen nicht einzeln in der Literatur, im Gegenteil ist von mehreren Autoren eine Reihe von Substanzen notiert worden, welche imstande sind, die Wirkung verschiedener Gifte abzuschwächen. Als Beispiele seien die Beobachtungen von Wiechowski[2]) angeführt, daß die Kohle die Eigenschaft besitzt, mehrere Gifte zu adsorbieren. Hierzu gehört auch die Beobachtung von Groß und O'Connor[3]), welche eine Abschwächung der Kurarewirkung notiert haben, wenn sie das Gift mit kolloidalen Lösungen von Platin und Silber vermischten. Demgegenüber bleibt nach den Versuchen derselben Autoren die abschwächende Wirkung des Kollargols auf das Tetanolysin aus, falls den Tieren vorerst Kollargol und dann diese giftige Substanz eingeführt werden. Foa und Aggazzotti[4]) konnten die Abschwächung der Wirkung von Tetano-, Dysenterie- und Diphtherietoxin konstatieren, falls den Tieren das Kollargol intravenös ein-

1) Zitiert nach Manuskript.

2) Wiechowski, Klin. Wochenschr. 1910, S. 438.

3) Groß und O'Connor, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. 1911, Bd. 64, S. 456.

4) Foa und Aggazzotti, Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 19, S. 73.

geführt wurde. Eine ebensolche Wirkung von Kollargol, sowie von kolloidalem Eisen und Platin auf das Diphtherie- und Staphylotoxin, sowie auf Staphylolysin haben Le Fevré und de Arric[1]) notiert, aber nur bei der Mischung dieser Gifte mit den erwähnten Substanzen in vitro. Dagegen üben nach den Versuchen derselben Autoren die kolloidalen Metalle bei ihrer Einführung in den Organismus keine Wirkung auf die erwähnten Toxine aus. Nach den Beobachtungen von Breuer[2]) kann das Lizithin die Wirkung von Morphium, Kampfer und Digitalisatgolaz bald abschwächen, bald verstärken und zwar in Abhängigkeit von der Teilchengröße der angewandten Präparate dieser Substanz. Die günstige Wirkung einiger kolloidaler Substanzen bei der Trypsinvergiftung haben neulich Pfeiffer und Standenath[3]) erforscht und die Rolle der retikuloendothelialen Zellen bei dieser Erscheinung hervorgehoben. Vom selben Standpunkt betrachtet die günstige Wirkung der Kolloidsubstanzen bei der Pneumokokkeninfektion auch Siegmund[4]), der von einer Reizwirkung der Kolloide auf das retikuloendotheliale System spricht. Es ist wohl anzunehmen, daß hierher auch die Wirkung einiger Substanzen gehört, die in der Proteintherapie angewandt werden.

Die angeführten Literaturangaben könnten noch vielfach vermehrt werden, doch sind sie bis jetzt noch viel zu unvollständig und zum Teil widersprechend, um die von Bechhold inaugurierte Kolloidtherapie definitiv zu begründen.

Das weitere Suchen nach Stoffen, welche die eine oder andere giftige Substanz auf physikalisch-chemischem Wege nicht nur in vitro, sondern auch in lebendem Organismus binden könnten, ist somit sehr wünschenswert. Eine solche Substanz ist offenbar in kolloidalem Farbstoff Kongorot, sowie in etwas schwächerer Form in Trypanblau in bezug auf ihren Einfluß auf die Kurarewirkung gegeben, wie aus den unten angeführten Resultaten meiner Beobachtungen hervorgeht.

Die von mir in dieser Richtung angestellten Versuche können in fünf Gruppen geteilt werden.

I. Versuchsgruppe: Wirkung der in vitro vorbereiteten Gemische von Kurare mit Farbstofflösungen auf die Frösche.

Zur Vorbereitung solcher Gemische wurden von mir die 1%igen Lösungen folgender Farbstoffe angewandt: Kongorot, Trypanblau, Indulin,

---

1) Le Fevré und de Arric, Refer. Kongreßzentralbl. f. innere Mediz. 1924, Bd. 31, S. 355.

2) Breuer, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiolog. 1923, Bd. 199, S. 57.

3) Pfeiffer und Standenath, Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 1923, Bd. 37, Hft. 3—6.

4) Siegmund, Münchn. mediz. Wochenschr. 1923, Bd. 1, Nr. 5.

Nigrosin, Neutralrot und Indigkarmin. Diesen Lösungen wurden gleiche Volummengen der 1 : 1000 bis 1 : 2000-Lösung von Kurare von der Firma Gehe & Co. (Dresden) zugesetzt. Dasselbe Kurarepräparat wurde auch in allen übrigen von mir ausgeführten Versuchen angewandt. Die Farbstoff- sowie Kurarelösungen wurden auf der für die Frösche isotonischen NaCl-Lösung vorbereitet. Die Lösungen wurden den Fröschen intraperitoneal oder subkutan in der Menge von 1—2 ccm eingeführt.

Zur Prüfung der Kurarewirkung wurde bei den Tieren dieser, sowie der übrigen Versuchsgruppen das Moment des Verschwindens sämtlicher Bewegungen der willkürlichen Muskulatur und die Zeit des Aufhörens der Muskelzuckungen an den hinteren Extremitäten bei der Reizung der bloßgelegten N. ischiadici mit Induktionsstrom (Spulenabstand in allen Versuchen 10—20 ccm) bestimmt.

Als Beispiele seien folgende Versuchsresultate angeführt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Versuchsresultate der I. Gruppe.

Farbstoffe, mit welchen das Kurare vor der Injektion zu gleichen Teilen vermischt wurde	Einführungsart der Farbstoffe	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen	Eintrittszeit der Muskelparalyse
1% Kongorot	subkutan	24 Std.	—
1 » »	»		
2 » »	»		
2 » »	»	Keine Lähmungs- bzw. Paralyseerscheinungen im Laufe von 8—12 Tagen nach der Injektion.	
2 » »	»		
2 » »	»		
2 » »	»		
2 » »	»		
1 » Trypanblau	intraperitoneal	3 Std. 30 Min.	4 Std. 40 Min.
1 » »	»	3 » 40 »	5 » 30 »
1 » »	»	3 » 40 »	5 » 20 »
2 » »	subkutan	3 » 35 »	5 » — »
2 » »	»	4 » 10 »	5 » 10 »
2 » »	»	3 » 40 »	8 » — »
2 » »	»	5 » — »	—
1 » Indulin	intraperitoneal	2 » 10 »	—
1 » »	»	1 » 45 »	4 Std. — Min.
2 » »	subkutan	2 » 35 »	4 » 20 »
2 » »	»	2 » 45 »	4 » 30 »
2 » »	»	2 » 15 »	4 » — »
2 » »	»	2 » 45 »	4 » 10 »
2 » »	»	2 » 10 »	—
2 » »	»	2 » 10 »	—
2 » »	»	3 » 20 »	—
2 » »	»	3 » 20 »	—

Farbstoffe, mit welchen das Kurare vor der Injektion zu gleichen Teilen vermischt wurde	Einführungsart der Farbstoffe	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen	Eintrittszeit der Muskelparalyse
1% Nigrosin	intraperitoneal	2 Std. — Min.	—
1 » »	»	— » 35 »	1 Std. 25 Min.
1 » »	»	1 » 30 »	4 » 25 »
2 » »	»	2 » — »	—
2 » »	»	2 » — »	5 Std. — Min.
2 » »	»	2 » — »	4 » 30 »
1 » Neutralrot	»	— » 40 »	1 » 20 »
1 » »	»	— » 35 »	1 » — »
2 » »	»	1 » 20 »	2 » — »
2 » »	»	1 » 40 »	—
2 » »	»	— » 35 »	1 Std. — Min.
2 » »	»	— » 35 »	— » 50 »
1 » Indigkarmin	»	— » 25 »	1 » 10 »
1 » »	».	— » 30 »	1 » 10 »
2 » »	subkutan	— » 20 »	1 » 27 »
2 » »	»	1 » 30 »	2 » 30 »
2 » »	»	1 » 30 »	1 » 45 »
2 » »	»	— » 33 »	1 » 25 »
2 » »	»	1 » 30 »	2 » — »

Aus den Daten dieser Tabelle sowie aller anderen von mir in dieser Richtung angestellten Versuche ist zu erschließen, daß die Lähmungserscheinungen bei den Fröschen nach Einführung von Gemischen der erwähnten Farbstoffe mit Kurare am spätesten bei der Anwendung von Kongorot-, etwas früher nach Trypanblau-, noch früher nach Indulin- und Nigrosininjektionen und schließlich am frühesten nach der Einführung von Indigkarmin und Neutralrot eintreten. Bei der Mehrzahl der Frösche kam es sogar 24—48 Stunden nach der Einführung von Kuraregemische mit Kongorot zu keinen Vergiftungserscheinungen und die Tiere blieben danach mehrere Tage am Leben. Der Moment des Eintretens von Lähmungs- bzw. Paralyseerscheinungen bei der Einführung der Mischungen von Kurare mit Indigkarmin und Neutralrot ist ungefähr das gleiche wie nach der Einführung von Kurarelösung allein, was aus dem Vergleich der Daten von Tabellen 1 und 2 ersichtlich ist.

Beim Vergleich der auf diesen Tabellen angeführten Versuchsresultate überzeugt man sich, daß die spezifische Kurarewirkung auf die Frösche durch Zusatz von kolloidalen Farbstoffen, Kongorot, Trypanblau, Indulin und Nigrosin abgeschwächt wird. Am deutlichsten tritt dieser Einfluß bei Zusatz von Kongorot und etwas weniger

Tabelle 2.

Kontrollversuche.

Einführungsart von Kurare	Eintrittszeit der Lähmungserscheinungen	Eintrittszeit der Muskelparalyse
intraperitoneal	40 Minuten	1 Stunde 35 Minuten
»	40 »	1 » 35 »
»	40 »	1 » 35 »
»	40 »	1 » 50 »
»	35 »	1 » 15 »
»	25 »	— » 45 »
»	25 »	1 » 5 »
»	30 »	1 » — »
»	20 »	— » 35 »
»	35 »	1 » 10 »
subkutan	20 »	1 » 20 »
intraperitoneal	30 »	1 » 10 »
»	43 »	1 » 8 »
subkutan	30 »	— » 50 »
»	25 »	1 » 20 »
intraperitoneal	40 »	1 » — »
subkutan	23 »	— » 40 »
intraperitoneal	25 »	1 » — »
»	25 »	— » 55 »
subkutan	39 »	1 » — »
»	35 »	1 » 10 »
intraperitoneal	25 »	1 » 10 »

deutlich bei Trypanblau. Die Farbstoffe Indigkarmin und Neutralrot der Kurarelösung zugesetzt erzeugen im Gegenteil keine Abschwächung der typischen Wirkung dieses Giftes.

II. Versuchsgruppe: Kurarewirkung auf die vital gefärbten Frösche.

Die Tiere dieser Gruppe wurden durch subkutane Injektionen von oben erwähnten Farbstofflösungen intensiv vital gefärbt, zeigten aber sonst keine merkbaren Abweichungen von der Norm. Nach verschiedenen Zeitintervallen erhielten sie eine subkutane bzw. intraperitoneale Injektion von Kurare (1 : 2000) in der Menge von 1—2 ccm. Die Nachprüfung des Eintretens von Lähmungs- bzw. Paralyseerscheinungen bei diesen Tieren ergab folgende Resultate (s. Tabelle 3).

Somit traten die Paralyseerscheinungen bei vital gefärbten Tieren im allgemeinen später als bei den ungefärbten ein, was aus dem Vergleich der angeführten Zahlen mit den Resultaten der Kon-

Tabelle 3.

Versuchsresultate der II. Gruppe.

Farbstoffe, mit welchen die Frösche vorbehandelt wurden	Einführungsart der Farbstoffe	Zeitperiode zwischen der Farbstoff- und Kurare-einführung	Einführungsart von Kurare	Eintrittszeit der Lähmungs-erscheinungen	Eintrittszeit der Muskel-paralyse
1% Kongorot	intraperitoneal	24 Stunden	subkutan	18 Std. — Min.	—
1 » »	»	2 Tage	»	7 » — »	—
1 » »	subkutan	24 Stunden	intraperitoneal	1 » 30 »	—
2 » »	intraperitoneal	30 »	subkutan	12 » — »	—
2 » »	»	30 »	»	30 » — »	—
2 » »	»	28 »	»	29 » — »	—
2 » »	»	28 »	»	Keine Paralyse im Laufe von 14 Stunden	
2 » »	»	28 »	»		
1 » Trypanblau	»	2 Tage	»	—	8 Std. — Min.
1 » »	»	2 »	»	—	9 » — »
1 » »	»	3 »	»	—	2 » — »
1 » »	»	2 »	»	—	2 » 15 »
1 » »	subkutan	3 »	intraperitoneal	2 Std. 35 Min.	5 » — »
2 » »	intraperitoneal	30 Stunden	subkutan	3 » 20 »	4 » — »
2 » »	»	30 »	»	4 » — »	6 » 20 »
2 » »	»	30 »	»	6 » 25 »	8 » 10 »
2 » »	»	30 »	»	9 » 35 »	—
2 » »	»	30 »	»	9 » 20 »	—
1 » Indulin	»	3 Tage	intraperitoneal	1 » 30 »	4 Std. 30 Min.
1 » »	»	24 Stunden	subkutan	2 » — »	4 » 30 »
1 » »	»	24 »	»	2 » — »	5 » — »
2 » »	»	24 »	»	3 » 30 »	4 » — »
2 » »	»	24 »	»	3 » 30 »	5 » 30 »
2 » »	»	24 »	»	4 » — »	5 » 30 »
2 » »	»	24 »	»	4 » 15 »	7 » 20 »
1 » Nigrosin	subkutan	3 Tage	intraperitoneal	2 » 10 »	2 » 55 »
1 » »	intraperitoneal	24 Stunden	subkutan	3 » — »	5 » — »
1 » »	subkutan	24 »	intraperitoneal	3 » 30 »	6 » 15 »
2 » »	intraperitoneal	24 »	subkutan	2 » 30 »	3 » 20 »
2 » »	»	24 »	»	2 » 10 »	3 » 25 »
2 » »	»	24 »	»	3 » 10 »	4 » — »
2 » »	»	24 »	»	5 » 30 »	6 » 35 »
1 » Indigkarmin	subkutan	24 »	intraperitoneal	— » 15 »	— » 40 »
1 » »	»	24 »	»	— » 15 »	— » 40 »
1 » »	»	24 »	»	— » 25 »	1 » 25 »
1 » Neutralrot	»	24 »	»	— » 20 »	1 » 30 »
1 » »	»	24 »	»	— » 50 »	2 » — »
1 » »	»	24 »	»	— » 30 »	1 » 40 »

Farbstoffe, mit welchen die Frösche vorhehandelt wurden	Einführungsart der Farbstoffe	Zeitperiode zwischen der Farbstoff- und Kurare-einführung	Einführungsart von Kurare	Eintrittszeit der Lähmungs-erscheinungen	Eintrittszeit der Muskel-paralyse
1% Kongorot	subkutan	9 Tage	intraperitoneal	1 Std. 40 Min.	2 Std. 30 Min.
1 » »	intraperitoneal	10 »	»	6 » — »	—
1 » »	subkutan	11 »	»	2 » 30 »	3 Std. — Min.
1 » »	intraperitoneal	18 »	subkutan	1 » 5 »	3 » 20 »
1 » »	subkutan	18 »	intraperitoneal	— » 45 »	2 » 40 »
1 » »	»	24 »	»	— » 30 »	2 » — »
1 » »	»	24 »	»	2 » — »	5 » — »
1 » Trypanblau	»	10 »	»	— » 50 »	1 » 40 »
1 » »	intraperitoneal	10 »	»	1 » 20 »	2 » 5 »
1 » Indulin	subkutan	6 »	»	— » 35 »	2 » 15 »
1 » »	»	6 »	»	— » 38 »	2 » 25 »
1 » Nigrosin	»	6 »	»	— » 25 »	1 » 30 »
1 » »	»	6 »	»	— » 25 »	1 » 30 »

trollversuche (Tabelle 2) zu ersehen ist. Eine besonders stark ausgeprägte Abschwächung der spezifischen Kurarewirkung wurde von mir bei den mit Kongorot vorbehandelten Tieren konstatiert. Da die Einführung der Vitalfarbstoffe und der Kurarelösung in allen Versuchen in verschiedene Stellen des Organismus stattfand, so ist anzunehmen, daß die erwähnte Abschwächung der Kurarewirkung nicht durch die Vermischung seiner Lösung an der Injektionsstelle selbst mit den Farbstoffen bedingt war. Ebenfalls konnte diese Erscheinung nicht durch eine Abschwächung der Resorption der nachträglich eingeführten Kurarelösung erklärt werden, da in einigen Versuchen die Verlangsamung der Kurarewirkung auch in dem Falle eintrat, wenn das Gift direkt in die Blutbahn eingeführt wurde.

Die somit bei den vital gefärbten Fröschen konstatierte Verlangsamung der Kurarewirkung bleibt sehr lange Zeit bestehen und ist sogar 24 Tage nach der Farbstoffinjektion deutlich ausgeprägt. In dieser Hinsicht besteht jedoch ein beträchtlicher Unterschied zwischen den einzelnen von mir angewandten Farbstoffen. Am deutlichsten tritt die Abschwächung der Kurarewirkung, wie oben erwähnt, an Fröschen, die mit Kongorot gefärbt sind und diese Wirkung bleibt bei solchen Tieren auch am längsten bestehen. Bedeutend schwächer ausgeprägt ist die Verlangsamung des Eintretens der spezifischen Kurarewirkung bei Fröschen, die mit Trypanblau, noch schwächer bei denjenigen, die mit Indulin und Nigrosin vor-

behandelt wurden. Bei der Anwendung dieser letzten Farbstoffe ist auch die Dauer der relativen Resistenz der Tiere der Kurarewirkung gegenüber viel kürzer als nach Kongorotinjektionen, und zwar besonders bei Tieren, die mit Indulin und Nigrosin gefärbt wurden. Schließlich ist die entsprechende Wirkung der Farbstoffe Neutralrot und Indigkarmin gar nicht oder nur sehr schwach ausgesprochen.

Die Resultate der Versuche dieser Gruppe stimmen mit denjenigen überein, die von mir bei der Mischung der Farbstoffe mit Kurare in vitro erzeugt wurden. Dieselben Farbstoffe, die in diesen letzten Versuchen die Kurarewirkung am deutlichsten verlangsamten, zeigten ein analoges Verhalten auch nach ihrer Einführung in den Froschorganismus.

III. Versuchsgruppe: Versuche mit Kongorot- und Trypanblauinjektionen an kuraresierten Fröschen.

In diesen Versuchen erhielten die Frösche zunächst eine subkutane Injektion von 0,2—1 ccm der 1 : 2000 Kurarelösung und erst nach dem Eintreten der vollständigen Paralyse bzw. Ausbleiben der Muskelkontraktion nach Ischiadikusreizung wurden sie mit subkutanen sowie intraperitonealen und intravenösen Injektionen von Kongorot- und Trypanblaulösungen behandelt. Dann wurde bei diesen Tieren der Moment des Eintretens selbständiger Bewegungen und Muskelzuckungen nach Ischiadikusreizung bestimmt und somit die Zeit des Verschwindens der Kurarewirkung festgestellt.

Zur Kontrolle dienten Tiere, welchen anstatt der Farbstoffe gleiche Mengen der physiologischen NaCl-Lösung eingeführt wurde. Bei diesen letzten Tieren kam es in keinem einzigen Fall zur Wiederherstellung selbständiger Bewegungen und Muskelkontraktionen nach Nervenreizung. Nun waren aber die Versuchsresultate nach Farbstoffinjektionen ganz andere und zwar die folgenden (s. Tabelle 4).

Aus den angeführten Daten dieser Versuchsguppe ist klar, daß nach der Injektion von Kongorotlösungen die spezifische Kurarewirkung ziemlich schnell zum Verschwinden kommt. Diese Erscheinung tritt besonders schnell nach intravenöser Einführung der genannten Farbstoffe ein. Die Wiederherstellung der Muskelbewegungen kündigt sich vor allem durch das Erscheinen der Atembewegungen an, dann treten auch selbständige Kontraktionen anderer Muskelgruppen ein, und einige Tiere bleiben danach lange Zeit am Leben. (Die Beobachtung erstreckte sich bis 8—12 Tage nach der Farbstoffinjektion.) Somit wird die Giftwirkung auch in dem Falle abgeschwächt, ja sogar vernichtet, wenn das Gift in den Geweben bereits fixiert ist und seine Wirkung in hohem Grade entfaltet hat.

Tabelle 4.
Versuchsresultate der III. Gruppe.

Menge der eingeführten 1:2000 Kurarelösung in ccm	Zeitperiode zwischen dem Eintreten der Paralyse und der Einführung der Kongorotlösung	Einführungsart der Farbstoffe	Eintrittszeit der Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung	Eintrittszeit selbständiger Muskelbewegungen
1,0	1 Stunde	intravenös	3—4 Min.	10 Min.
1,5	1 »	»	3—4 »	50 »
1,0	3 Stunden	»	3—4 »	8 »
1,0	3 »	»	3—4 »	10 »
1,0	3 »	»	1—2 »	4—6 »
1,0	3 »	»	2—3 »	8 »
0,7	24 »	»	—	15 »
1,0	3 »	intraperitoneal	20—25 Min.	45 »
1,0	3 »	»	25 »	50 »
1,0	3 »	»	25 »	60 »
1,0	3 »	»	25 »	1 Std. 40 Min.
1,0	3 »	»	25 »	1 » 35 »
1,0	3 »	»	25 »	1 » 20 »
1,0	3 »	»	30 »	2 Std.
1,0	24 »	»	—	25 Min.
1,0	24 »	»	—	25 »
1,0	4 »	subkutan und intraperitoneal	12 Min.	20 »
1,0	4 »	»	12 »	20 »
0,5	24 »	»	—	2 Std. 30 Min.
0,6	24 »	»	—	2 » 50 »
0,2	24 »	»	—	1 » 20 »
0,2	24 »	»	—	40 Min.
0,2	24 »	»	—	35 »

IV. Versuchsgruppe: Versuche mit Durchspülung der hinteren Extremitäten kuraresierter Frösche mit Farbstofflösungen.

Die Tiere dieser Versuchsgruppe (7 Versuche) bekamen 1 ccm der 1:2000 Kurarelösung unter die Haut bzw. intraperitoneal, und dann wurden nach dem Eintreten des vollständigen Verschwindens der Muskelkontraktionen sowie Muskelzuckungen nach Ischiadikusreizung die hinteren Extremitäten zunächst mit physiologischer NaCl-Lösung, dann mit der Lösung (1:1000) von Kongorot durchgespült. Die Kanüle wurde in die Aorta eingebunden und alle Weichteile nach Abpräparierung der Arterie und Vene abgebunden. In einigen Versuchen wurde außerdem die eine Art. iliaca zunächst abgeklemmt und erst im Laufe des Versuches frei gemacht. Die Resultate dieser Versuchsgruppe sind aus folgenden Beispielen ersichtlich:

Versuch 1.

Gewicht des Frosches 41,5 g.

Subkutane Einführung von 1 ccm der 1 : 2000 Kurarelösung. Nach 1 Stunde 35 Minuten keine Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung. Nach Durchspülung der linken hinteren Extremität mit isotonischer NaCl-Lösung im Laufe von 30 Minuten keine Zuckungen nach Ischiadikusreizung. Durchspülung beider Extremitäten mit 1 : 1000 Kongorotlösung. 7—8 Minuten nach dem Beginn der Durchspülung heftige Muskelkontraktion der beiden Extremitäten bei der Reizung der Nn. ischiadici.

Versuch 2.

Gewicht des Frosches 34 g.

Gleiche Versuchsbedingung wie in vorigem Fall. Nach Durchspülung der einen Extremität mit isotonischer NaCl-Lösung im Laufe von 10 Minuten keine Wiederherstellung der Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung. Bei nachträglicher Durchspülung derselben Extremität mit Kongorotlösung heftige Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung 4 Minuten nach dem Anfang der Durchspülung. Die andere Extremität, die nicht durchgespült wurde, zeigte zur selben Zeit keine Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung.

Die Resultate der angeführten Versuche zeigen, daß die Durchspülung der hinteren Extremitäten kuraresierter Frösche mit Kongorotlösung zu rascher Wiederherstellung der Muskelzuckungen bei der Ischiadikusreizung führt. Indessen wird die Durchspülung der Extremitäten solcher Frösche mit physiologischer NaCl-Lösung im Laufe von $^1/_2$ Stunde von keinem entsprechenden Effekt gefolgt. Somit entsprechen die von mir an isolierten Froschextremitäten erzeugten Resultate denjenigen der früheren Versuchsgruppen. Auch in diesem Falle wird die spezifische Kurarewirkung durch Kongorot in bedeutendem Grade abgeschwächt.

V. Versuchsgruppe: Versuche mit Kongorotinjektionen an kuraresierten Hunden.

Zu dieser Gruppe gehören drei von mir an Hunden angestellte Versuche. Die Tiere wurden mit mehreren intravenösen Injektionen der 1%igen Kurarelösung vorbehandelt, bis schließlich bei ihnen keine Muskelzuckungen bei der Reizung des peripheren Endes des Nn. ischiadicus mit Induktionsstrom erzeugt werden konnten. Bei der Abstellung der künstlichen Atmung traten bei diesen Tieren keine selbständigen Atembewegungen ein. Nun bekamen diese Tiere 60—70 ccm einer 1%igen Kongorotlösung intravenös, und dann wurde bei ihnen der Effekt der Ischiadikusreizung nach verschiedenen Zeitintervallen nachgeprüft. Außerdem wurde bei diesen Tieren ab und zu die künstliche Atmung abgestellt, um den Moment des möglichen Eintretens selbständiger Atembewegungen zu bestimmen.

Ich lasse die Protokolle der zu dieser Gruppe gehörenden Versuche folgen.

Versuch 1.

Gewicht des Hundes 9200 g.

Einführung im ganzen von 4,5 ccm 1%iger Kurarelösung in die Vene. Künstliche Atmung. 75 Minuten danach vollständige Paralyse. Keine Muskelzuckungen nach Ischiadikusreizung, sowie keine selbständigen Atembewegungen nach Abstellung der künstlichen Atmung. 1 Stunde nach dem Versuchsanfang intravenöse Einführung von 70 ccm 1%iger Kongorotlösung. 3 Minuten danach Eintreten von Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung, die immer stärker werden. Gleichzeitig Eintreten selbständiger Zuckungen der Hals- und Brustmuskulatur. 50 Minuten nach Kongoroteinführung selbständige Bewegungen der hinteren Extremitäten. Nach weiteren 40 Minuten atmete das Tier selbständig und blieb noch mehrere Stunden nach der Abstellung der künstlichen Atmung am Leben.

Versuch 2.

Gewicht des Hundes 4000 g.

Dieselben Versuchsbedingungen. Nach vollständiger Kuraresierung Einführung von 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung in die Vene. Während 15 Minuten danach bleibt die Muskelparalyse bestehen. Intravenöse Einführung von 35 ccm 2%iger Kongorotlösung. Nach 5—6 Minuten Eintreten immer stärker werdender Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung. 10—12 Minuten nach Kongoroteinführung deutliche selbständige Muskelzuckungen der Thoraxmuskulatur und Schluckbewegungen. Nach weiteren 3 Minuten selbständige Atembewegungen; künstliche Atmung abgestellt. Die Atembewegungen, die anfangs selten und tief sind, werden allmählich normal.

Versuch 3.

Gewicht des Hundes 8500 g.

Dieselben Versuchsbedingungen und Resultate wie in beiden vorigen Versuchen. Eintreten der Muskelzuckungen bei Ischiadikusreizung 12 Minuten nach der Kongoroteinführung (40 ccm der 1,5%igen Kongorotlösung). 8 Minuten danach Eintreten selbständiger Atembewegungen. Künstliche Atmung abgestellt. Das Tier blieb noch 4 Stunden am Leben.

Der Blutdruck (in der Carotis gemessen) blieb nach Kongoroteinführung auf der früheren normalen Höhe.

Die angeführten Protokolle zeigen, daß die Wirkung der Kongorotinjektion an kuraresierten Hunden ziemlich rasch eintritt und in typischer Weise ausgeprägt ist. Die Ischiadikusreizung führt bei ihnen nach einiger Zeit zu heftigen Muskelkontraktionen der entsprechenden Extremität, und die Abstellung der künstlichen Atmung ruft selbständige Atembewegungen hervor, die längere Zeit fortdauern. Somit wird die typische Kurarewirkung bei solchen Tieren durch die nachträgliche Kongoroteinführung in sehr bedeutendem Grade abgeschwächt.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse sämtlicher oben angeführten Versuchsgruppen lauten ganz gleichartig und zeigen, daß die Abschwächung der typischen Kurarewirkung durch die von mir angewandten Farbstofflösungen bei verschiedensten Versuchskombinationen sehr klar zutage tritt, und zwar sowohl beim Frosch, wie auch beim Hund. Jedoch ist diese Wirkung der Farbstofflösungen nicht bei allen Farbstoffen ausgeprägt. Sie ist für diejenige von mir angewandten Farbstoffe charakteristisch, die hochkolloidale Lösungen bilden, und fehlt bei den sich mehr zu den krystallinischen Substanzen (Neutralrot, Indigokarmin) nähernden Farbstoffen. In der Gruppe der hochkolloidalen Farbstoffe ist die betreffende Wirkung ebenfalls nicht in gleichem Grade den einzelnen Repräsentanten dieser Gruppe eigen. Am stärksten ist sie bei Kongorot, bedeutend schwächer bei Trypanblau, Indulin und Nigrosin ausgeprägt.

Die Abschwächung der Kurarewirkung tritt nicht nur bei Mischung des Giftes mit den Farbstoffen in vitro ein, sondern auch in vivo bei der nacheinander folgenden Einführung der Farben und des Giftes in den Organismus. Diese Wirkung ist auch in dem Falle stark ausgeprägt, wenn zwischen dem Moment der Farbstoff- und Kurareinjektion eine beträchtliche Zeitperiode verflossen ist. Die vitalgefärbten Frösche lassen sich überhaupt sehr schwer kuraresieren. Auch können die Tiere, die vollständig kuraresiert sind, durch nachträgliche Behandlung mit Kongorot und Trypanblau wieder belebt werden, wobei die Wiederherstellung willkürlicher Bewegungen bei ihnen sehr rasch eintritt. Besonders auffallend ist diese letzte Erscheinung an kuraresierten Hunden, die kurze Zeit nach erfolgter Kongorotinjektion Muskelzuckungen zeigen und selbständig zu atmen beginnen.

Die somit von mir festgestellte Abschwächung der Kurarewirkung durch einige kolloidale Farbstofflösungen ist nicht durch die Annahme zu erklären, daß die Resorption des Giftes durch diese Farbstoffe auf irgendeine Weise verhindert wird. Gegen diese Annahme sprechen die Resultate von Versuchen, in welchen die Gift- und Farbenlösungen in verschiedene Stellen des Organismus (auch direkt ins Blut) eingeführt wurden. Schließlich weisen die Versuchsresultate mit der Durchspülung der isolierten Extremitäten von kuraresierten Fröschen mit Farbstofflösung ganz unzweideutig darauf hin, daß die Abschwächung der Kurarewirkung durch den Farbstoff, nicht durch Resorptionsverhinderung zu erklären ist. Die Resultate dieser letzten Versuchsgruppe, sowie derjenigen, in welchen die vorher kuraresierten

Tiere durch nachträgliche Behandlung mit Farbstoffen wieder belebt werden konnten, sprechen dafür, daß die Abschwächung der Kurarewirkung durch Farbstoffe in den Geweben selbst stattfindet.

Bekanntlich wird das Kurare an den Nervenendigungen in der willkürlichen Muskulatur fixiert. Somit dürfen wir annehmen, daß diese Bindung durch Injektion kolloidaler Farbstoffe gelockert wird und das Gift sich wahrscheinlich mit den Farbstoffteilchen verbindet. Welcher Art diese Verbindung ist, ob es sich dabei um die Adsorption des Giftes durch den Farbstoff handelt, wie es wahrscheinlich in vitro der Fall ist, möchte ich an dieser Stelle nicht besprechen. Jedenfalls handelt es sich dabei höchstwahrscheinlich um eine direkte Reaktion zwischen den in den Säften des Organismus zirkulierenden Farbstoffen und dem in den Geweben gestapelten Gift. Die von mir beobachteten Erscheinungen könnten kaum von der Tätigkeit irgendwelcher Zellformen, z. B. der retikuloendothelialen Zellen abhängen, wie es in den Versuchen von Pfeiffer und Standenath, sowie Siegmund u. a. der Fall war.

XVII.

Studien über das Fugutoxin.

Von

Dr. **Fusao Ishiwara,**

Dozent an der medizinischen Fakultät der Universität zu Tokio.

(Eingegangen am 9. IV. 1924.)

I. Die chemischen Eigenschaften des Fugutoxins[1]).

Fugutoxin ist das Gift eines japanischen, dem Groppen ähnlichen Fisches, namens Fugu (Spheroides, früher Tetrodon). In der Familie Spheroides gibt es über 20 Arten in verschiedener Größe, von denen ein Teil giftig, ein anderer nicht giftig ist. Das Gift findet sich am meisten im Ovarium während des Frühlings, weniger in der Leber, Milz und dem subkutanen Gewebe, nicht in den Muskeln. Giftige Fugufische finden sich besonders zahlreich im Meere um Japan, am Kap der guten Hoffnung und um kleine Inseln von Südamerika herum.

Das Fugutoxin wurde zuerst chemisch ziemlich rein von Professor Tawara[2]) dargestellt, indem er mehrere 100 kg giftiges Ovarium kochte, in Formalin aufbewahrt sammelte, brühte, mit destilliertem Wasser kochte, filtrierte, enteiweißte, mit Bleizucker ausfällte und mit Ammoniak schwach alkoholisierte. Dann erhält man einen toxinhaltigen Niederschlag, der wieder in destilliertem Wasser gelöst werden kann. Diese Lösung macht man durch Schwefelwasserstoff von Blei frei und erhält nach Abdampfen und Ausfällen mit Alkohol ein braunes Pulver, das Tawara »Tetrodotoxin« nannte. Dieses Rohtetrodotoxin ist in Wasser löslich, mit Alkohol fällbar, und es ent-

1) Ausführlicher mitgeteilt in dem Bericht der Medizinischen Gesellschaft Tokio Bd. 31, S. 23.

2) Tawara, Mitteilung der chemischen Gesellschaft zu Tokio Bd. 30, S. 2.

steht bei wiederholter Waschung mit Alkohol und Wasser ein weißes Pulver. Das so erhaltene weiße Pulver heißt Reintetrodotoxin, auch Reinfugutoxin. Diese Toxinlösung[1]) wird in Japan viel zur Therapie der Neuralgie und des Gelenkrheumatismus mit gutem Erfolg gebraucht.

Das Fugutoxin ist in Wasser in neutraler Reaktion löslich, gibt keine Eiweißreaktion mit Millons Reagenz, keine Biuret-, Murexid-, Xanthin-, Diazoreaktion und verhält sich bei der Alkaloidreaktion negativ, gibt aber positive NH_2- (nach Joachim) und Schwefelreaktion. Das Fugutoxin ist leicht dialysierbar; die Gefrierpunktserniedrigung einer 2%igen Toxinlösung belief sich auf 0,112° C. Die Toxinlösung ist bei Erwärmung auf genau 100° C 3 Stunden beständig, nach 4 Stunden sinkt die Toxizität auf die Hälfte, nach 6 Stunden auf nur 20%. Reines Tetrodotoxinpulver schmilzt bei 120° C. Nach Eintauchen in Kältemischungen von — 15° C. 12 Stunden lang zeigt sich keine Veränderung. Setzte ich das Fugutoxin 20 Tage lang dem direkten Sonnenlicht aus, so wurde es nicht geschädigt. Fugutoxin ist beständig gegen Trypsin, Ptyalin, Emulsin, Invertin und Galle, wird aber durch 0,2%ige Pepsinlösung in 0,5%ige HCl-Lösung erst nach 4 Stunden ganz zerstört. Die Toxinlösung ist sehr beständig gegen konzentrierte Mineralsäuren, Königswasser und verschiedene Salze; wird aber invertiert nach 1 Stunde Kochen bei Zusatz von $^1/_{10}$ Volum konzentrierter HCl-Lösung; im Gegensatz dazu ist das Fugutoxin sehr empfindlich gegen Normalalkalilösung und wird durch 10%ige Chlorcalcium- und 10%ige Jodtrichloridlösung zerstört.

Das Fugutoxin gibt die Trommersche, Silber-, Barfoedsche und auch Farben-Traubenzuckerreaktion; in quantitativer Hinsicht (nach Pavy) ist es ziemlich konstant, 11 verschiedene Präparate, die ich benutzt habe, hatten eine 23—30%ige Reduktionskraft, berechnet auf die Reduktionskraft des Traubenzuckers = 100%. Diese Schwankungen rühren von Verunreinigungen her. Die Fugutoxinlösung hat selbst ein ganz geringes Gährungsvermögen, ein Gemisch aus 10 ccm 4%iger Toxinlösung und 10 Ösen Hefe bildet 0,2 ccm Gas, eine Folge der Verunreinigung mit Zucker. Ließ ich zweimal gähren, bis kein Gährungsvermögen mehr blieb, invertierte oder peptonisierte alsdann die Flüssigkeit und setzte ich wieder Hefe zu, so gährte die Toxinlösung nochmals sehr stark, derart, daß aus 10 ccm 3%iger Toxinlösung sich 1,2 ccm Gas bildete. α-Naphtol- und Tymolreaktion tritt vor der Toxinspaltung schwach ein, aber deutlich nach Spaltung.

---

1) Erhältlich bei Sankio Co. Ltd., Tokio (Japan) Nipponbashiku.

Die Fugutoxinlösung ist rechts drehend, aber die Bestimmung des Drehungsgrades ist schwer, weil die Lösung gefärbt ist, + 17 bis 27 $(\alpha)^{\circ}$ D, hat keine Birotationseigenschaft wie Traubenzucker. Das aus Fugutoxin umkrystallisierte Osazon schmilzt bei 207,5° C; das aus Fugutoxin und Traubenzucker gemischte Osazon schmilzt bei 203° C. Die aus 6 ccm 1%igem Fugutoxin herstellbare Osazonmenge beträgt durchschnittlich 0,018 g, also ungefähr ein Drittel von derselben Menge Traubenzucker. Das Fugutoxin bildet keine Osazonkrystalle bei Zimmertemperatur, bildet aber regelmäßig nach Spaltung durch Invertieren, Verseifen oder Pepsinverdauen die Osazonkrystalle bei Zimmertemperatur. Das Filtrat nach Osazonbildung aus Fugutoxinlösung hat keine Toxizität mehr. Das Fugutoxin bildet auch Benzoatkrystalle mit Chlorbenzoat, natürlich Traubenzuckerbenzoat. Ich habe noch andere Zuckerartenreaktionen geprüft, nämlich Pentosereaktion mit Orzin, Milchzuckerreaktion, Glykronsäurereaktion mit Naphtoresorzin, Inosit-, Formose-, Glykosaminreaktion, alle mit negativem Ergebnis. Auf Grund dieser mehreren Tatsachen meine ich, daß das Fugutoxin nicht nur ein wenig Traubenzucker als Verunreinigung enthält, sondern selbst eine Traubenzuckerverbindung ist, und zwar nicht ein Glykosid, sondern ein Glykoseester, da es gegen Säuren und Wärme beständig und gegen Alkali sehr labil ist. Gegen seine Natur als Glykosid spricht die Tatsache, daß das Fugutoxin keine Veränderung seiner Reduktionskraft und seines Drehungsvermögens nach Invertieren erleidet.

II. Über die pharmakologische Wirkung des Fugutoxins[1]).

1. Bestimmung der Dosis letalis minimum bei Warm- und Kaltblütern.

Oben beschriebene 1%ige Rohfugutoxinlösung in Aqua destillata tötete meistens Mäuse von 10—15 g Gewicht innerhalb 30 Minuten bei Injektion von 0,01 ccm (= 0,001 g). Diese Lösung habe ich als Standard für weitere Untersuchungen gebraucht. Reines Tetrodotoxin ist 5fach giftiger als das Rohpräparat. Um die Letaldosis des Fugutoxins zu bestimmen, habe ich diese Standardlösung an 9 Arten von Warmblütern und 13 Arten von Kaltblütern bei subkutanen Injektionen versucht; das Resultat war folgendes:

1) Ausführlicher mitgeteilt in den Mitteilungen der medizinischen Fakultät Tokio Bd. 20, S. 4 (mit 18 Kurven).

Empfindlichkeit verschiedener Warm- und Kaltblüter gegen Fugutoxin geordnet nach der Dosis letalis minimum pro Kilogramm Körpergewicht.

Namen der Tiere	Durchschnittliches Körpergewicht in g	Minimal-Letaldosis in ccm	Minimal-Letaldosis pro kg	Zeitdauer bis zum Tod	Bemerkungen
Gemeine Scholle (Paralichithys olivaceus)	200	0,1	0,05	2 Stunden	—
Wasserjungfer	1,5	0,0002	0,13	1 Stunde	—
Karpfen	30	0,007	0,2	1 »	Nach einigen Minuten gelähmt.
Taube	300	0,9	0,27	10—20 Min.	Blutgerinnbarkeit bedeutend verlängert.
Ratte	170	0,04	0,27	40 Minuten	—
Schlammpeitzger (Misgurnus anguillicaudatus)	10	0,003	0,3	2 Stunden	—
Sperling	20	0,009	0,4	20 Minuten	—
Meerschweinchen	230	0,09	0,45	20 »	Beide Beine gelähmt.
Frosch	20	0,01	0,5	1 Std. 20 Min.	Lähmung.
Haushuhn	600	0,4	0,6	20 Minuten	—
Eine Art Seegroppe (Platycephalus indicus)	100	0,07	0,7	20 »	—
Kaninchen	1500	1,3	0,8	20—30 Min.	Körpertemperatur erniedrigt, ganzer Körper sehr weich geworden.
Maus	13	0,01	0,8	20 Minuten	Keine Lähmung, sondern, Zittern, Springen und Zuckungen.
Hund	2500	2,0	0,9	1—2 Stunden	Erbrechen.
Katze	1000	1,0	1,0	1—2 »	Erbrechen.
Gartenlaubkäfer	1,2	0,002	1,7	—	—
Schildkröte	300	1,3	4,6	2 Stunden	Berechnet ohne Schild zeigt die Letaldosis pro Kilo 1,8 ccm.
Aal	90	0,7	8,0	2 »	Lähmung.
Kröte (Bufo)	100	2,0	20,0	2—3 Stunden	Durch Injektion von kleineren Dosen als Letaldosis lähmt sie 2—3 Tage lang.
Wassermolch (Diemictylus pyrrhogaster Boie)	13	3,0 und darüber	—	—	Durch Injektion von 5 ccm leicht gelähmt.
Fugu (Spheroides vermicularis)	200	ungiftig	—	—	Durch Injektion von 12 ccm noch sehr frisch.
Durchschnitt	—	—	4,3	—	—

Das Fugutoxin war also gegen Fugu ganz und gegen den Wassermolch nur sehr wenig giftig, gegen alle anderen Tiere giftig.

Als ich mit dieser Standardtoxinlösung die Reaktionen bei verschiedenen Injektionsmethoden an Kaninchen prüfte, habe ich folgendes Resultat bekommen:

Injektionsmethode an Kaninchen (1300—2000 g Gewicht)	Zeitdauer bis zum Tod	Minimal-Letaldosis in ccm
Subkutan	20—30 Minuten	1,3
Intrakutan	20 »	1,6
Intravenös	3—4 »	0,8
Intrakardial	1—2 »	0,8
Intramuskulär	20 »	0,8
Intraperitoneal	20 »	0,8
Im Rückenmark	1 Minute	0,16
Intracranial	1 »	0,05
In Medulla oblongata	Sofort	0,008
In den Magen	2 Stunden	15,0
In den Darm	Kein Tod und keine Lähmung	24,0
In Augenvorkammer	» » » » »	6,4
Auf Konjunktiva geträufelt	3 Stunden	5,0

2. Über die Lähmungswirkung der peripheren Nerven und Muskeln.

Bei Bestimmung der Reizschwelle am Froschnerven stellte sich heraus, daß 0,003%iges Reintetrodotoxin nach 10 Minuten lähmte, 0,0003%iges nach 20 Minuten, 0,00016%iges nach 50 Minuten; die Mäusenerven wurden durch 0,0006%ige Lösung nach 2 Minuten gelähmt.

Wenn man einen Teil eines ganzen Nerven in Toxinlösung eintaucht, wird nur dieses Stück allein gelähmt. Die nicht eingetauchten Teile bleiben intakt. Wird das unerregbar gewordene Stück mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, so wird es wieder reaktiviert. Die Nerven werden gelähmt durch eine 2%ige Kokainlösung nach 20 Minuten, durch 5%iges Novokain nach 1 Stunde, und durch eine 0,0004%ige Reintetrodotoxinlösung nach 40 Minuten. Die Lähmung wird aufgehoben bei Kokain nach 25 Minuten, bei Novokain nach 10 Minuten, bei Fugutoxin nach 20 Minuten. Der Nervus vagus des Kaninchens wurde durch 0,0004%ige Lösung nach 4 Minuten vollständig gelähmt, der Halssympathikus nach 6 Minuten derart, daß durch seine Reizung keine Pupillenerweiterung eintrat.

Durch kombinierte Strychnin-Fugutoxinwirkung und Karbol-Fugutoxinwirkung konnte ich nachweisen, daß Fugutoxin die Vorder-

und Hinterhörner des Rückenmarkes lähmt. Längs- und Querleitung im Rückenmark werden ungefähr gleichzeitig gelähmt.

Bei Bestimmung der Reizschwelle am kuraresierten Wadenmuskel des Frosches und der Maus lähmte 0,025%ige Fugutoxinlösung nach 3 Minuten, 0,0002%ige nach $1\frac{1}{2}$ Stunden, während 0,00002%ige Lösung nicht mehr lähmt. Diese Konzentration verhält sich genau so wie bei der Nervenfaser, wirkt aber langsamer, und bewirkt nach Spülung erst nach 1 Stunde Erholung.

Fugutoxin übt selbst in ganz starken Konzentrationen auf den Magenstreifen vom Bufo keine Wirkung aus.

Die Blutgerinnbarkeit wird bei fugutoxinvergifteten Kaninchen bedeutend vermindert, z. B. betrug vor der Vergiftung nach Sahlis' Methode die Gerinnbarkeit 1 Minute, nach der Vergiftung 20—30 Minuten; aber nach der Injektion von der halben Letaldosis war dies nicht mehr bemerkbar. Nach dem Tode durch Fugutoxin sieht man oft 1—2 Stunden lang noch das Herz schlagen. Der Blutdruck wird durch Injektion von $\frac{2}{3}$ der Letaldosis auf 30—70 mm vermindert.

Die Wirkung auf das Herz ist auch sehr merkwürdig; Fugutoxin wirkt auf den Herzmuskel selbst gar nicht, denn nach dem Tode durch Fugutoxin wird der Herzschlag durch Kochsalzinjektion, durch Druck auf die Bauchaorta, durch elektrischen Reiz oder durch Adrenalin ebenso verstärkt wie normal. Auch auf die Herzsinus wirkt Fugutoxin nicht. Auf die Herzvorkammer und die Ventrikel wirkt das Toxin gleichzeitig oder derart, daß einer vorangeht und es kommt ein Block zwischen Vorkammer und Ventrikel mit verschiedenen Zahlenverhältnissen zustande, was ich bei Bufo, Kaninchen, Katzen, Ratten und Karpfen gesehen habe. Auch sieht man oft Flimmern, Wühlen und Wogen des Herzens, oder auch beides abwechselnd; manchmal auch typische luzianische Kurven. Wenn man ein wogendes Herz des Frosches erwärmt, sieht man sofort Flimmern. Das Protokoll eines solchen, mit Elektrokardiogramm ausgeführten Versuches am Bufoherzen lasse ich folgen:

Herzschlag 62,5 pro Minute, A-V = $\frac{1}{5}$ Sekunden. 2%ige Fugutoxinlösung 10 Tropfen eingetropft, nach 2 Minuten Herzschlag 62,5, A-V auf $\frac{1}{6}$ Sekunden verkürzt (also gereizt), nach 3 Minuten A-V = $\frac{1}{4}$ Sekunden und Toxin verschwindet vollkommen. Nach 5 Minuten erfolgen 100 Herzschläge, nach 6 Minuten schlägt ein Block zwischen Vorkammer und Ventrikel (die Vorkammer genau doppelt so oft), dann Herzschlag 29,1, A-V = $\frac{2}{5}$ Sekunden (also fast doppelt verlängert), nach 11 Minuten Herzschlag 31,9, A-V = $\frac{3}{5}$ Sekunden. Nach der Langendorff und Wohlgemuthschen Methode habe ich kein Flimmern und keinen Block, nur Verlängerung von A-V gesehen.

Nach Trendelenburg und Führers Methode wirkt das Fugutoxin am vasomotorischen Nerven garnicht. Durch Messung des Blutdrucks und elektrische Reizung konnte ich beobachten, daß das Toxin bei Vergiftungstod das erste und zweite vasomotorische Zentrum (Medulla oblongata und Rückenmark) lähmt, aber nicht das dritte Zentrum (periphere Ganglienzellen) und auch die peripheren vasomotorischen Nerven. Die peripheren vasomotorischen Nerven werden erst dann gelähmt, wenn man z. B. auf die Konjunktiva Fugutoxinpulver einpudert; es erscheint alsdann keine Reaktion auf Reizung des Halssympathikus, jedoch tritt sofort Blässe durch Injektion von Adrenalin ein. Bei der Harnblase ergibt sich dasselbe Verhalten. Wir sehen also, daß das Fugutoxin die peripheren postganglionären, vasomotorischen Nerven lähmt, wenn man das Toxin lokal einwirken läßt, aber nicht die Gefäßmuskeln und »Myoneuraljunktion« nach Elliot.

Die Atmungskurve wird schon durch Injektion von $^1/_{20}$ Letaldosis von Fugutoxin geändert, sie wird flacher und langsamer. Die Zeitdauer bis zur vollständigen Lähmung verschiedener Nerven nach dem Tode durch Fugutoxin ist sehr verschieden. Sie beträgt am Nervus vagus beim Kaninchen $2^1/_2$—4 Minuten, beim Frosch $1^1/_2$ Stunden, am Halssympathikus beim Kaninchen 4—6 Minuten, am Nervus phrenicus beim Kaninchen 7—18 Minuten, am Nervus ischiadicus beim Kaninchen 15—30 Minuten.

Auf den Uterus des Kaninchens hat das Fugutoxin gar keine Wirkung, derart, daß, wenn auch große Dosen Toxin gegeben würden, die rhythmischen Bewegungen fortdauern; es beeinflußt auch nicht die nachherige Adrenalinwirkung. Fugutoxin wirkt nicht auf die M. arrectores pilorum und ihre peripheren Nerven.

Puderte ich Fugutoxinpulver auf die Cornea, so wurde der Nervus opticus und die sensiblen Nerven gleichzeitig nach 10 Minuten gelähmt, nachher die sympathischen Nerven; die ersteren erholten sich früher. Durch kombinierte Versuche mit Eserin, Adrenalin, Pilokarpin, Atropin und Nikotin konnte ich nachweisen, daß das Fugutoxin die Ziliarmuskeln, die »Myoneuraljunktion«, das Ganglion ciliare und die Endigungen des parasympathischen Nervensystems nicht lähmt. Nach Schulters Methode steigt der Innendruck der Augenvorderkammer durch das Toxin nicht, auch erfolgt kein Einfluß von Eserin.

Nach Magnus' Methode läßt sich zeigen, daß die Darmperistaltik und der Tonus durch das Toxin sehr bedeutend verändert wird. In 0,08%iger Toxinlösung vermindert sich die Peristaltik

und der Tonus nach frühestens 10 Sekunden, steigt allmählich sehr bedeutend und erreicht nach 30 Minuten oder 1 Stunde das 2—5fache wie vorher und hält sich 2—3 Stunden auf dieser Höhe. Ich habe auch mit nicht isoliertem Darmmuskel die Versuche gemacht, d. h. den Bauch geöffnet, einen Teil Darm in den Magnusschen Apparat hineingebracht und die Kurve der Peristaltik der Ringmuskeln aufschreiben lassen. Es ergab sich noch bedeutende Erregung. Um den Grund der Steigerung der Darmperistaltik und des Tonus zu erforschen, habe ich kombinierte Versuche mit Pilokarpin, Atropin, Adrenalin und Nikotin angestellt. Wenn ich das Atropin nach dem Fugutoxin wirken ließ, so verminderten sich Darmtonus und Peristaltik wegen des Atropins genau so wie in dem normalen Darm. Wenn ich dann auf den Darm, dessen Bewegung und Tonus sich durch die Wirkung des Atropins deutlich verminderten, das Fugutoxin wirken ließ, so verminderte sich der Darmtonus. Wenn ich auf den Darm, auf den ich Fugutoxin wirken ließ, und dadurch dessen Tonus und Peristaltik merkwürdig beschleunigt wurde, Pilokarpin gab, so beschleunigte sich sein Tonus mehr und mehr; die Peristaltik zeigte auch sehr starke Bewegung im Vergleich zu dem Versuche, bei dem ich nur Fugutoxin oder nur Pilokarpin wirken ließ; auch kamen Krämpfe vor. Wenn ich dann dem Darm, dem ich Pilokarpin gegeben hatte und dessen Tonus und Bewegung deutlich beschleunigt wurde, noch Fugutoxin gab, so nahmen die peristaltischen Bewegungen und der Darmtonus binnen einigen Stunden bedeutend ab, und danach beschleunigten sie sich auffallend. Demnach wird der Endapparat des Nervus vagus durch das Fugutoxin offenbar nicht angegriffen; denn wenn ich Atropin und Pilokarpin, welche beide nur den Endapparat von Nervus vagus lähmen und reizen, auf den Darm nach oder vor dem Fugutoxin wirken ließ, so erschien die Wirkung von beiden ganz deutlich wie normal.

Was die sympathischen Nerven anlangt, so verschwanden Darmtonus und -Peristaltik, die durch Fugutoxin gesteigert waren, beide durch Adrenalin vollkommen. Auch erfolgte keine Fugutoxinreaktion nach Adrenalin. Wenn ich, bevor oder nachdem ich auf den Darm Nikotin wirken ließ, Fugutoxin zusetzte, so war das Resultat gleich und die Wirkung beider Toxine zeigten sich einzeln deutlich; die Beschleunigung war ferner auffallend, wenn nur Fugutoxin oder nur Nikotin gegeben wurde; die durch Fugutoxin auftretende Beschleunigung muß also eine andere Ursache als die Reizung des vom Auerbachschen Plexus haben. Hieraus läßt sich vielleicht schließen, daß der Grund der Fugutoxinwirkung die Lähmung der sympathischen

Nervenfaser ist, die hemmend auf die Peristaltik und den Tonus wirkt; während auf die Darmmuskeln, »Myoneuraljunktion« und Auerbachschen Plexus keine Wirkung vorhanden ist.

Um die Wirkung auf die Schweißsekretion zu beobachten, habe ich Katzen ohne Narkose fixiert, ihre ischiadischen Nerven oder ihre vierte Lumbalrückenmarkwurzel gereizt und die hinteren Fußballen beobachtet. Beim gewöhnlichen Fugutoxinvergiftungstod sieht man keinen Einfluß auf die Schweißsekretion, ebensowenig bei der lokalen Injektion des Toxins; während in diesem Falle durch Pilokarpin starke Schweißsekretion eintritt; dieses Verhalten war ganz dasselbe an der Haut vom Bufo, auch bei der Speichelsekretion.

Wenn ich am Kaninchen oder der Katze ein Drittel ihrer minimalen Letaldosis intravenös injizierte und danach noch darüber je 20 Minuten ein Viertel der minimalen Letaldosen 3—5mal injizierte, so waren eigentümliche Lähmungserscheinungen zu sehen. Die Körpertemperatur erniedrigte sich um 10°; dabei hohe Zyanose, Verminderung der Atemfrequenz bis zur Hälfte und Reaktionslosigkeit aller Nerven, wie des Nervus vagus, Halssympathikus, Nervus phrenicus, Nervus ischiadicus auf elektrische Reizung; ebenso reagierten die Haarmuskeln und die Speichelsekretionen nicht mehr auf Reizung der betreffenden Nerven.

Zusammenfassung.

1. Das Fugutoxin lähmt das animale Nervensystem, d. h. die gestreifte Muskulatur, die motorischen und sensiblen Nerven. Im vegetativen Nervensystem werden die sympathischen und parasympathischen Nerven gelähmt, erstere werden später gelähmt, ebenso auch die postganglionären Nervenfasern. Wenn man lokal das Fugutoxin wirken läßt, so lähmt es die in der Nähe liegenden Nervenfasern, Ganglionzellen, quergestreifte Muskelfasern, aber niemals Endigungen von sympathischen und parasympathischen Nerven, und auch niemals glatte Muskeln.

2. Das Fugutoxin lähmt nicht die glatten Muskeln des Magens, Darms, Uterus, der Harnblase, der Gefäße, der Haare, der Pupille und Schweiß-, Haut-, Speichelsekretion, Herzsinus, Auerbachschen Plexus im Darm, Flimmerzellen vom Frosch und »Myoneuraljunktion« von sympathischen Nerven und der Endapparat von parasympathischen Nerven.

III. Bakteriologische Untersuchung von Fugutoxin.

Fugutoxin hat gegen Typhus-, Ruhr-, Cholerabazillen, Staphylokokken und Pyozyaneusbazillen keine bakteriolytische Wirkung, je-

doch geringe Entwickelungshemmung gezeigt, d. h. nach 14 Stunden in 0,2%iger Toxinbouillonlösung vermindert sich die Bazillenzahl auf ein Drittel. Die chromogenen Bazillen, wie Bacillus pyocyaneus und Bacillus violaceus verlieren ihren farbstoffbildenden Charakter und bilden den Farbstoff nicht mehr.

Fugutoxin hat keine hämolytische Wirkung gegen verschiedene Tiererythrocyten, keine aktivierende Wirkung mit Lezithin und Serum für Hämolyse, wie Kobragift, und auch keine hömoagglutinierende Wirkung.

Fugutoxin hat keinen Rezeptor im Gehirn, der das Fugutoxin fixiert und neutralisieren kann, wie Tetanustoxin.

Fugutoxin bildet keine Antitoxine; ich habe verschiedene Dosen davon, oder von dem durch Alkali, oder hohe Wärme zerstörten Toxin in verschiedenen Intervallen subkutan, intraperitoneal, intravenös, per os auf Kaninchen und Meerschweinchen injiziert. Ein halbes Jahr nach der Immunisierung war beim Kaninchen die letale Dosis um das 1,7fache erhöht; dies rührt aber von der Gewöhnung der Gewebe her.

XVIII.

Die pharmakologische Wirkung über die Gifte der Kobra- und Habuschlange, nebst pathologisch-anatomischem Befund [1]).

Von

Dr. Fusao Ishiwara,

Dozent an der medizinischen Fakultät der Universität zu Tokio.

(Eingegangen am 9. IV. 1924.)

Die »Habu«schlange ist die einzige giftige Schlange in Japan und gehört zu der Krotalidenfamilie (Trimeresurus). Sie ist nicht so giftig wie die Kobraschlange. Auf die Wadenmuskel des Frosches wirkt 2%ige Habutoxinlösung nach 1 Stunde lähmend; ist also 10fach schwächer als Kobratoxin. Auch tritt bei letzterem Verkürzung und Härtung der Muskeln ein, nicht aber bei Habugift (Fayrer[2]). Kurarisierte Muskeln zeigen nach intramuskulärer Injektion von Habugift fibrilläre Zuckungen wie bei Kobragift (Brunton, Mitschell[3]). Die lokalen Blutungen sind viel stärker bei Habugift, dagegen die histologische Veränderung viel schwächer als bei Kobragift. 1½ Stunden nach der Injektion verschwindet die Quer- und Längsstreifung der Muskelfasern, und es tritt wachsartige oder körnige Degeneration, aber keine Zelleninfiltration ein (Zeliony[4]).

Die glatten Muskeln von Bufo werden von beiden Toxinen nicht gelähmt, nur von Kobragift verhärtet und verkürzt. Isolierte Nerven werden durch 1%iges Habugift nach 45 Minuten gelähmt, aber durch Spülung nicht mehr wie beim Kokain oder beim Fugutoxin entgiftet. In Schnittpräparaten von in 1%iger Kobra- oder Habugiftlösung 1 Stunde eingetauchten Nervenfasern sieht man bei Färbung nach Bielchowski bandartige oder segmentäre Aufquellung, oder körnige

1) Ausführlicher mitgeteilt in den Berichten der medizinischen Gesellschaft Tokio (mit 15 Kurven), Bd. 34, S. 5 und 6.

2) The Thanatophidia of India. London 1874.

3) Proc. of Roy. Soc. Nr. 145, 146, 149.

4) Virchows Arch. 1904, Bd. 179, S. 236.

Degeneration der Achsenzylinder, aber keine Zertrennung; die Markscheide ist etwas angeschwollen, zeigt sonst aber wenige Veränderungen. Beim Vergiftungstod durch beide Toxine ist der Nervus phrenicus ganz leicht gelähmt; er ist nicht empfindlicher als andere Nerven (wie Elliot[1]) und Ishizaka[2]) geschrieben hatten). Das Toxin lähmt nach Aron[3]) die motorischen Reizleitungsbahnen des Rückenmarkes früher, die reflektorischen später. Bei Prüfung der sensiblen Nerven der Haut nach Türks Methode zeigt sich nach Injektion beider Schlangengifte keine Lähmung. Die Atmungsfrequenz ist 10 Minuten nach Injektion des Giftes ungefähr auf das Doppelte erhöht. Auf das Herz wirkt das 1%ige Habugift beschleunigend, derart, daß sich nach Straubs Methode nach 2 Minuten das 3fache ergibt, d. h. 27 Herzschläge pro Minute, 54 pro Minute nach 2 Minuten nach Injektion, 36 pro Minute nach 5 Minuten. Herztonus steigt auf das 1½fache (es zeigt sich hier also eine Reizwirkung dieses Toxins) und dann tritt allmählich eine Verlangsamung ein, während man nach der Williamschen Methode nur eine einfache Verlangsamung findet. Das Kobragift wirkt so bereits in einer 1:10,000fachen Verdünnung, das Habugift nur bei 1:200 (Ragotzki[4]), Elliot[5]), Kumagai[6])). Läßt man nach der Magnusschen Methode bei einer Röhrchenfüllung mit 25 ccm Ringerlösung das Habugift mit einer Menge von 0,1—0,2 ccm 1%iger Lösung auf den Darm wirken, so tritt sofort tonische Kontraktion, und bei Zusatz von 0,2 ccm 0,1%iger Lösung deutliche Steigerung des Tonus und der Peristaltik, ungefähr auf das Doppelte oder noch mehr, auf.

Wenn ich nach Atropin, Pilokarpin oder Nikotinzusatz Schlangengift wirken ließ, so trat die Wirkung des letzteren genau so deutlich auf wie normal. Wenn ich nach dem Giftzusatz Adrenalin wirken ließ, so stand die Darmbewegung still. Ich glaube daher, daß das Gift nicht auf den Nervus vagus, Nervus sympathicus oder Plexus Auerbach, sondern auf die Darmmuskel selbst wirkt.

Auf den Uterus (nach Kehrerscher Methode geprüft) wirken die beiden Toxine genau so wie auf den Darm, d. h. es tritt bei großen Dosen sofortige Kontraktion ein, bei kleinen Dosen deutliche Steigerung der rhythmischen Bewegung. Ein kombinierter Versuch

1) Proc. of Roy. Soc. Bd. 73, S. 183.
2) Zeitschr. f. exp. Path. 1907, Bd. 4, S. 89.
3) Aron, Zeitschr. f. klin. Med. 1883, Bd. 6, S. 336.
4) Ragotzki, Virchows Arch. 1890, Bd. 122, S. 201.
5) Elliot, Frazer, Ref. i. Zentralbl. f. Biochem. Bd. 3, S. 306.
6) Kumagai, Zeitschr. f. Imm., Orig. 1914.

mit Atropin, Pilokarpin, Adrenalin und Nikotin ergab genau dasselbe Resultat wie bei dem Darm.

Nach Elliot[1]) wirkt das Kobragift auf die Gefäße stark kontrahierend, ob dies auf einer Beeinflussung der Muskeln oder Nervenendigung beruht, ist unklar. Auf ein Gefäßpräparat von Bufo (nach Trendelenburg) wirkt 1 ccm 1%iges Habugift bedeutend kontrahierend; so strömten vor der Injektion 1 Tropfen pro 2 Sekunden, 3 Minuten nach der Injektion 1 Tropfen pro 8 Sekunden, 30 Minuten nachher 1 Tropfen in 70 Sekunden, später gar nichts mehr hindurch; eine ähnliche Erscheinung veranlaßt durch 1 ccm 0,2%ige Kobragiftlösung. Auf ein Gefäßpräparat vom Kaninchenohr ist die Wirkung viel stärker und schneller: vor der Injektion 1 Tropfen je $^1/_2$ Sekunden; $1^1/_2$ Minuten nach der Injektion von 0,5 ccm 1%iger Habugiftlösung 1 Tropfen in 33 Minuten. Die Gefäße von Warmblütern sind also viel empfindlicher als von Kaltblütern.

Ein kombinierter Versuch mit Atropin und Adrenalin hat bewiesen, daß das Toxin auf die Gefäßmuskeln selbst gewirkt hat. Zum Beweise hierfür ließ ich Hühnereier 5 Tage bebrüten und stellte durch Aufträufeln von 1 Tropfen Adrenalin und Pilokarpin auf die Keimscheibe die Nervenlosigkeit fest. Ließ ich nun Habutoxin darauf einwirken, so erfolgte Kontraktion wie mit Chlorbarium. Wenn ich das Toxin auf das Mesenterialgefäß vom Meerschweinchen einwirken ließ, so trat anscheinende Gefäßdilatation auf, aber es war in Wirklichkeit keine Dilatation, sondern Blutung in der Umgebung des Gefäßes, bei Bufo von Anfang an Kontraktion. Die Blutgerinnbarkeit ist nach dem Vergiftungstod 2—5fach verlangsamt; d. h. vor Injektion bei Kaninchen 2 Minuten und nach Injektion 5—8 Minuten nach Sahlis Methode. Das Habugift hämolysiert Hunde-Erythrocyten am stärksten, weniger stark Katzen-, Pferde-, Schweine-, Hühner-Erythrocyten, noch weniger Kaninchen-, Rinder-, Ziegen-Erythrocyten, nicht Frosch- und Bufo-Erythrocyten.

Die Pupillen verengen sich bei der subkutanen Injektion des Toxins: Vor der Injektion war ihre Weite 4,5 mm, nach der Injektion 2,0 mm (und beim Kaninchen trat manchmal Nystagmus auf, der aber beim Einträufeln direkt auf die Kornea ausblieb). Der Harnblaseninnendruck steigt durch das Toxin; betrug er z. B. vor der Injektion 19 mm Wasser, so erhöhte er sich nach Injektion von 1 ccm 0,25%ige Habulösung nach 3 Minuten auf 33 mm und sinkt nach 5 Minuten allmählich. Wenn ich am Schwanzteile der Katze das

1) Elliot, Proc. of Roy. Soc. Bd. 73, S. 183.

Toxin injizierte, sträubte sich das Haar nach 1 Minute, was nach 20 Minuten wieder ganz verschwunden war; diese beiden Erscheinungen kommen von der Kontraktion der betreffenden Muskeln. Das Toxin wirkt auf die Schweißsekretion am Katzenfußballen gar nicht. Auf die Flimmerzellen des Frosches wirkt das Toxin nicht, aber auf menschliche Spermatozoen ziemlich deutlich. Das Habugift wirkt auf Typhus-, Cholera- und Staphylokokken nicht, im Gegensatz zum Kobragift.

Ich möchte hier noch kurz die pathologischen Veränderungen 1—2 Stunden nach der Injektion von 1%iger Habu- (1,4 ccm) oder Kobra- (0,6 ccm) Giftlösung am Kaninchen schildern. An den Nieren sieht man mikroskopisch zwei verschiedene Veränderungen: 1. Die Glomeruli sind deutlich hyperämisch und geschwollen, der Innenraum der Bowmannschen Kapsel ist manchmal verschwunden oder mit einer körnigen Masse, auch mit Blutzellen gefüllt. 2. Die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen und beide Schenkel der Henléschen Schleifen sind im allgemeinen so stark angeschwollen, daß das Harnkanälchen manchmal fast undurchgängig aussieht; außerdem sind sie mit desquamierten Epithelien und körnigen Massen gefüllt. An der Leber ist eine im allgemeinen mäßige, fettige Degeneration von Leberzellen, besonders in der Umgebung der Zentralvenen, festzustellen. Die Venenkapillaren sind besonders um die Zentralvene stark gefüllt; Blutungen oder Zellinfiltrationen sind nirgends zu sehen.

An der Milz sind die Venensinus unregelmäßig stark dilatiert, infolgedessen zeigt sich manchmal ein dem Blutmeer ähnliches Bild. An den Lungen und Nebennieren sind keine erheblichen Veränderungen, nur manchmal ist eine leichte Blutstauung festzustellen. Wenn ich Kaninchen trepanierte und in die Gehirnsubstanz 0,1 ccm 1%ige Giftlösung injizierte, so sah ich nach $1\frac{1}{2}$ Stunden starke Blutungen in der Gehirnmasse, die leicht bröcklig aussah. Mikroskopisch erweisen sich die Kerne der Ganglienzellen sehr stark gefärbt und sind sogar manchmal so stark verändert, daß sie bereits in den Zustand des sogenannten Kerntodes geraten sind; die Gliazellen zeigen dasselbe Bild. Das Protoplasma ist meistens unversehrt; auch hier ist keine Zellinfiltration zu sehen. Alle diese Veränderungen zeigen sich nur in der Nähe der Injektionsstelle.

XIX.

Aus dem Laboratorium der pathologischen Physiologie des staatlichen medizinischen Instituts zu Charkow (Rußland).
(Vorstand: Prof. Dr. M. Pawlow.)

Die Gefäßreaktion bei vollständigem und beim Vitaminhunger.

Von
Privatdozent Daniel Alpern.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 10. V. 1924.)

Das Studium der Abweichungen der funktionellen Eigenschaften des Gefäßapparates im Hungerzustande überhaupt und beim Vitaminhunger im besonderen bietet in experimenteller Beleuchtung von mehreren Gesichtspunkten aus ein großes Interesse dar, dank der Rolle, die die Gefäße für die hämodynamischen Erscheinungen oder für die chemischen und physikalisch-chemischen Wechselwirkungen zwischen den Zellen und dem Blutgefäßstrombette im weiten Sinne des Wortes spielen. Es ist daher begreiflich, warum das Gefäßsystem der Warmblüter so fein reagiert auf jede Art von pathologischen Momenten im Tierorganismus; die streng koordinierte Arbeit jedoch der einzelnen Teile des Gefäßapparates und das komplizierte System der Innervation und des Automatismus im weiten Kapillarnetz verschleiern nicht selten sämtliche Einwirkungsmomente, die imstande sind, dieses System aus dem Zustande des stabilen Gleichgewichts zu bringen.

Im vollständigen Hungerzustande, wo vorzugsweise atrophische Prozesse quantitativer Art vorherrschen, müssen die Gefäße zum Teil ihre funktionellen Eigenschaften einbüßen, und zwar mehr oder weniger gleichmäßig mit den übrigen Systemen unseres Organismus. Bei den Avitaminosen, der qualitativen Hungerform, treten die pathologischen Erscheinungen in dem einen oder anderen System deutlicher hervor; das Ziel des Experiments besteht darin, die Gemeinschaftlichkeit der verschiedenen Formen des Vitaminhungers in dieser

Beziehung festzustellen. Bekannt sind die degenerativen Prozesse im zentralen und peripheren Nervensystem, die Störungen in den Muskeln und in dem Magendarmkanal, die bei den Avitaminosen auftreten, welche durch das Fehlen eines Faktors in der Nahrung oder sämtlicher Faktoren zugleich hervorgerufen werden (Funk, Mc. Carrison, Stepp). Und wenn bei der experimentellen Beri-Beri der Tauben oder Ratten die Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems am schärfsten ausgesprochen sind, so leidet beim experimentellen Skorbut in erster Reihe das Gefäßsystem (Holst und Fröhlich), das ziemlich deutlich auf das Fehlen jeder Art von Vitaminen in der Nahrung reagiert. Glogner z. B. stellt eine Erweiterung der Arterien und destruktive Veränderungen im elastischen Netze der großen Gefäße fest, während Jamagiva das Auftreten von Fettkörnchen in den Wänden der Arteriolen und der Kapillaren beim menschlichen Beri-Beri konstatiert. Ferner wies Kihn bei experimenteller Polyneuritis der Tauben Blutergüsse im Kleinhirn und im Hirnstamme nach, die die Lähmungen bei dieser Art von Avitaminose erklären. Die hämorrhagische Diathese der skorbutkranken Meerschweinchen und Menschen ist längst bekannt.

Schon der Begriff alimentäre Dystrophie setzt das Vorhandensein von pathologischen Erscheinungen, hauptsächlich seitens des Kapillarnetzes, voraus, nicht nur gemäß den Stoffwechselstörungen und der Hypofunktion jeder Zelle des Organismus, sondern auch elektiv infolge der Bedeutung, die dieses System als eine Barriere zwischen der Zelle und dem Blutstrome hat. Somit ist eine ganze Reihe von klinischen und teilweise auch pathologisch-anatomischen Veränderungen seitens des Gefäßsystems (hauptsächlich der Kapillaren) bei den verschiedenen Formen des Vitaminhungers, infolge der Rolle, die die Gefäße bei den hämodynamischen Prozessen und der Gewebsnahrung spielen, einer jener Ausgangspunkte, die unsere Aufmerksamkeit auf das Studium der funktionellen Eigenschaften der Gefäße bei den experimentellen Avitaminosen lenken. Ein zweiter Punkt ist die Beziehung, welche zwischen der experimentellen Avitaminose und den Nebennieren festgestellt ist, die stärker als die übrigen Organe sich hierbei verändern. Aus den Arbeiten Mc. Carrisons, Findlays u. a. ist bekannt, daß bei polyneuritischen Tauben die Glandula suprarenales merklich hypertrophiert sind, und daß die Adrenalinproduktion erhöht ist. Eine Erklärung hierfür ist bis jetzt noch nicht gegeben, wenn man von der Annahme absieht, die diese Hyperproduktion von Adrenalin mit dem Auftreten des Ödems, das als Resultat des erhöhten Druckes in den Kapillaren und der Unterbrechung der Konti-

nuität der Gefäßwand zu betrachten ist, in Verbindung bringt. Warum man aber bei den skorbutkranken Meerschweinchen eine Atrophie der Marksubstanz und eine herabgesetzte Adrenalinproduktion findet (Mc. Carrison, La Mer und Campbell), ist schwer zu sagen. Kurzum, die Tatsache, daß die Nebennieren polyneuritischer Tauben eine erhöhte Adrenalinproduktion aufweisen, läßt den Schluß zu, daß diese Erscheinung in Beziehung stehe zu der Veränderung der funktionellen Eigenschaften der Gefäßwand, für welche Adrenalin bekanntlich ein spezifisches biologisches Agens ist, das hauptsächlich auf ihren motorischen Apparat wirkt. Bei unseren Untersuchungen, die wir zusammen mit Dr. Collazo ausführten, wurde die Beobachtung gemacht, daß ein avitaminös gefütterter Hund (bei Ausbleiben von drei Faktoren) auf die Einführung von einer die normale Dosis um das dreifache übersteigende Adrenalinmenge mit einer sehr schwachen allgemeinen Reaktion beantwortet. Während ein normal gefütterter Hund auf 0,06 ccm Suprarenin intravenös pro Kilogramm Körpergewicht mit verstärktem und beschleunigtem Herzschlag, beschleunigter Atmung und Krämpfen reagierte, zeigte ein 18 Tage vollständig hungernder Hund eine weniger intensive Reaktion auf dieselbe Dosis, und ein avitaminös gefütterter überhaupt keine Reaktion. Erst bei der Einführung von 0,2 ccm intravenös pro Kilogramm bot letzterer ein Bild dar, das dem beim hungernden Hunde beobachteten gleich war. Hierbei ergab die Untersuchung des intermediären Stoffwechsels, daß im Blute des avitaminösen Hundes sogar nach einer dreifachen Dosis die Mobilisierung der Kohlehydrate sehr schwach ausgesprochen war im Vergleich mit derjenigen des normalen und hungernden Hundes. Und während bei letzteren nach intravenöser Einführung von Adrenalin eine Herabsetzung der Ätherextraktfraktion der Fette im Blute beobachtet wird, ist beim avitaminösen Hunde im Gegenteil eine Erhöhung derselben, d. h. ein paradoxer Effekt wahrzunehmen. Ein paradoxer Effekt nach Adrenalin in bezug auf die motorische Gefäßreaktion wurde bei vielen entzündlichen und fieberhaften Prozessen, sowie bei Erscheinungen von Gewebsnährstörungen beobachtet (Stephan, Lennartz, Hagen, Eskin).

Schließlich kann in der Frage des Mechanismus der Vitaminwirkung selbst die Klarstellung der funktionellen Eigenschaften des Kapillarnetzes auf viele bis jetzt noch dunkle Punkte der Stoffwechselstörung bei dieser Hungerart einiges Licht werfen. Das Studium der Gefäßreaktion bei vollständig hungernden Tieren ist, abgesehen von dem großen Interesse, das es an und für sich darstellt, noch notwendig als Kontrolle, welche Momente einfacher quantitativer Atrophie

infolge ungenügenden Kalorienwertes der Kost ausschließen kann, ein Umstand, der bei den experimentellen Avitaminosen gewöhnlich nicht berücksichtigt wird.

Zum Studium der funktionellen Gefäßeigenschaften, hauptsächlich der Kapillaren, benutzten wir Tauben, die bekanntlich das exquisiteste Bild der Avitaminose beim Füttern derselben mit poliertem Reis darbieten. Unsere sämtlichen Versuchstiere wurden in drei Gruppen geteilt: in avitaminöse, die mit bei 130° 3 Stunden lang autoklaviertem Reis und Wasser gefüttert wurden, in vollständig hungernde, die nur Wasser bekamen, und in normale. Als Untersuchungsobjekt dienten isolierte Flügel.

Die Technik der Flügelisolation, sowie die Untersuchungsmethode selbst bestanden in folgendem: die Taube wurde von einem Gehilfen an den Tisch fixiert, der Flügel ausgebreitet und an einem Korken befestigt; es wurde die A. brachialis freigelegt, die oberhalb des entsprechenden Nerven, neben der medial gelegenen Vene sich befindet. Zwischen zwei am Schultergelenk angelegten Ligaturen wurde das Gefäß durchschnitten und der Flügel isoliert. Ferner wurde in das periphere Ende der Arterie eine Kanüle eingeführt, durch welche Ringer-Lockesche Nährflüssigkeit durchgelassen wurde. Der Flügel selbst, der auf einer fünfeckigen Unterlage befestigt war, wurde nach vorhergehendem Durchspülen der Gefäße mittels einer Spritze in ein Thermostat mit Glasdeckel gebracht, dessen Temperatur 38—40° betrug. Die Ringer-Lockesche Flüssigkeit wurde aus dem Mariottschen Apparat durchgeleitet, wobei die Flüssigkeit, bis zu einer Temperatur von 40° erwärmt, in den Flügel bei einer Temperatur von 30—35° trat. Der Druck, unter welchem die Flüssigkeit durchgeleitet wurde, betrug 75 cm, was dem Blutdruck der Vögel entspricht. Die Gefäßreaktion auf die eingeführte Substanz wurde aus der Zahl der aus den durchschnittenen Venen abfließenden Tropfen berechnet. Für die Versuche wurde verwendet: Adrenalin P.D. in der Konzentration 1 : 1000000, Chlorbarium (Kahlbaum) 1 : 1000 und Coffein purum 1 : 1000, wobei die Präparate immer dieselben waren. Wir wählten für unsere Studien die oben angeführten Konzentrationen der Gifte deshalb, weil die Gefäße der Tauben im allgemeinen auf sie bedeutend schwächer reagieren als die Gefäße der Säugetiere (vgl. die Arbeiten aus dem Laboratorium Krawkows). In allen Fällen wurden die Flügel ante mortem isoliert, da unsere Kontrolluntersuchungen zeigten, daß, wenn das Organ 3—4 Stunden post mortem genommen wird, selbst bei Aufbewahrung desselben an der Kälte, die Gefäßreaktion sich ändert. Ganz besonders betonen wir

diesen Unterschied in der Gefäßreaktion dieses Organes bei pathologischen (avitaminösen oder hungernden) Tieren, wenn der erste Flügel des betreffenden Objektes ante mortem, der zweite post mortem isoliert wurde. Im ganzen stellten wir an: 16 Versuche an normalen, 14 Versuche an hungernden und 17 Versuche an avitaminösen Tieren. Mit wenigen Ausnahmen berücksichtigten wir in jedem einzelnen Versuche nur die Wirkung des zuerst (in erster Reihe) durchgeleiteten Giftes, weil das relativ langdauernde Abspülen nach der Einwirkung irgendeines Giftes auf die Gefäße beim abermaligen Durchleiten eines anderen Giftes an demselben Objekte störend wirkt, da der Taubenflügel im Vergleich zum Kaninchenohr z. B. schneller ödematös wird, besonders beim Hungern des Tieres. Im allgemeinen jedoch tritt das Ödem im Laufe von 1—1½ Stunden nicht auf, ein Zeitraum, der vollständig genügt, um den Gifteffekt zu zeigen, um so mehr als die Norm am Flügel schnell sich feststellen läßt. Somit halten wir trotz einiger Unbequemlichkeiten, wie z. B. das (im Vergleich zum Ohr) verhältnismäßig schnelle Auftreten eines Ödems, den Flügel der Taube für ein vollständig befriedigendes Objekt für das Studium der Gefäßreaktion bei allen jenen pathologischen Zuständen, die wir hervorgerufen haben.

Im folgenden führen wir kurz die Protokolle einiger Versuche an Flügeln von normalen, hungernden und avitaminösen Tieren an.

Versuchsprotokoll 6.

Taube, 300 g Gewicht.

Zur Untersuchung wurde Flügel 1 genommen. Nach Durchspülung der Gefäße bis zur völligen Klärung der abfließenden Flüssigkeit und Feststellung einer konstanten Norm für die abfließenden Tropfen (22 in der Minute) wird mit der Durchleitung von Adrenalin in der Verdünnung von 1 : 1 000 000 und bei einer Temperatur von 39,5° begonnen. Bereits in der 3. Minute vom Beginn der Durchleitung ist eine Verringerung der Zahl der abfließenden Tropfen, bis auf 15, wahrnehmbar. Nach weiteren 3 Minuten Herabsetzung bis auf 2 Tropfen, was 91% ausmacht. In der 15. Minute wird wiederum mit der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit begonnen. Nach 26 Minuten kehrt die Zahl der abfließenden Tropfen zur Norm zurück, wobei diese Rückkehr innerhalb der angegebenen Zeit sich allmählich vollzieht. An diesem Flügel wurden weitere Versuche nicht mehr angestellt. Kein Ödem.

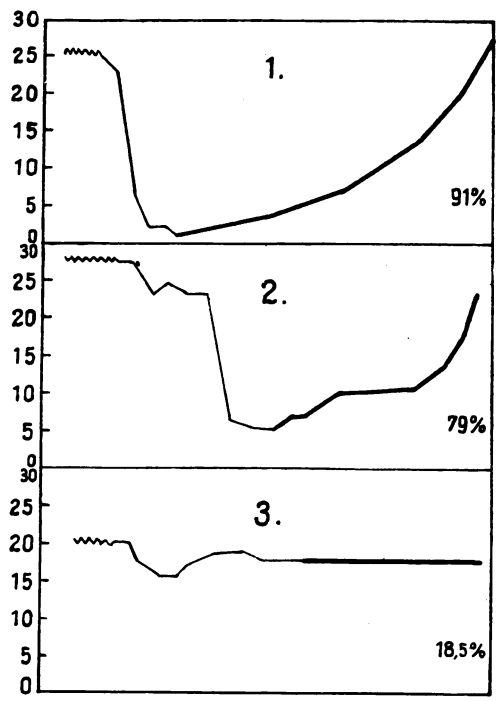
Flügel 2 derselben Taube (Versuch 15). Nach Feststellung der Norm wurde Coffein 1 : 1000 durchgeleitet. Nach einer anfänglich sehr unbedeutenden Verengerung, die nicht immer an den Gefäßen des Flügels bemerkbar ist, beginnt in der 5. Minute eine Erweiterung, die in der 15. Minute ihr Maximum erreicht, nämlich 50% der anfänglichen Tropfenzahl; 11 Minuten nach der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit

— Rückkehr zur Norm. Durch die Gefäße eines anderen Flügels einer normalen Taube (Versuch 9) wird Chlorbarium geleitet (1 : 1000). In der 3. Minute tritt eine Verengerung auf, die bis 93% erreicht. Nach 21 minutenlangem Durchleiten von Ringer-Lockescher Flüssigkeit — Rückkehr zur Norm (s. Kurve 2).

Tabelle 1.

Normal.

Adrenalin		Chlorbarium		Coffein	
Versuch Nr.	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Erweiterungsgrad in %
1	100	7	99	12	38,1
2	90	8	92	13	52
3	90	9	93	14	42,4
4	93	10	93	15	50
5	80	11	90	16	45
6	81	—	—	—	—
Durchschnittlich: 90,6		Durchschnittlich: 93,4		Durchschnittlich: 44,1	

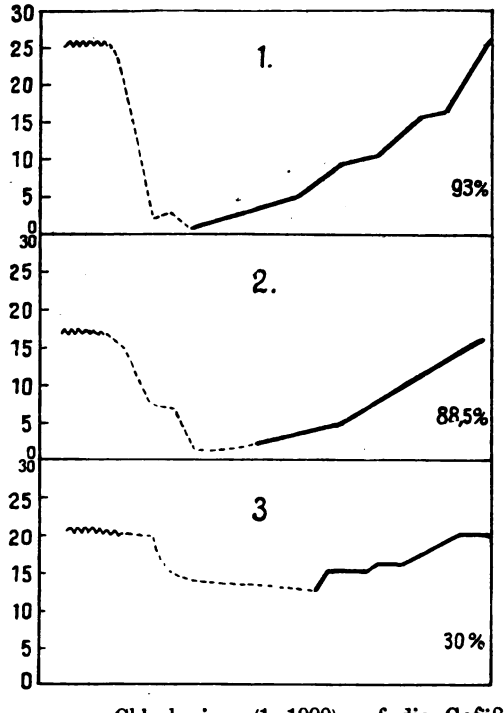


Kurve 1. Wirkung von Adrenalin (1 : 1 000 000) auf die Gefäße des isolierten Flügels. *1.* in der Norm, *2.* im Hungerzustande, *3.* bei Avitaminose.

Protokoll der hungernden Tauben (Versuche 2, 6 und 12). Gewichtsverlust der entsprechenden Tiere 40 und 43%, Temperatur 39°. Durch den ersten Flügel einer der Tauben wurde Adrenalin (1 : 1 000 000) durchgeleitet. Die Verengerung beginnt von der 7. Minute an und beträgt in der 15. Minute 79%. Nach Durchleiten von Ringer-Lockescher Flüssigkeit Rückkehr zur Norm (unvollständige) nach 19 Minuten. Im Laufe der folgenden 30 Minuten beträgt die Zahl der abfließenden Tropfen 38 statt 45 in einer Minute. Das Auftreten des Ödems beginnt bereits 35 Minuten nach Beginn des Versuches.

Am zweiten Flügel derselben Taube wurde der Versuch 6 mit Chlorbarium 1 : 1000 angestellt. Verengerung um 88,5%. Beginn der Giftwirkung ist in der 4. Minute der Durchleitung bemerkbar; 16 Minuten nach Beginn der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit Rückkehr zur Norm. Ödem.

Am Flügel im Versuch 12 ist die Wirkung des hindurchgeleiteten Coffeins 1 : 1000 zu sehen. Temperatur der hindurchgeleiteten Ringer-Lockeschen Flüssigkeit 35°. Gewichtsverlust des betreffenden Tieres infolge des Hungerns 43%. Ohne vorhergehendes Verengerungsstadium ist bereits in der 3. Minute eine Erweiterung bemerkbar, die dann 65% erreicht. Ödem in der 23. Minute nach Beginn der Giftdurchleitung (siehe Kurve 3).



Kurve 2. Wirkung von Chlorbarium (1 : 1000) auf die Gefäße des isolierten Flügels. *1.* in der Norm, *2.* im Hungerzustande, *3.* bei Avitaminose.

Tabelle 2.

Hunger.

Adrenalin			Chlorbarium			Coffein			Bemerkungen
Versuch Nr.	Gewichtsabnahme in %	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Gewichtsabnahme in %	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Gewichtsabnahme in %	Erweiterungsgrad in %	
1	45	70	6	43	88,5	11	45	100	Vollhunger (Wassergenuß).
2	40	71	7	35	77	12	43	65	
3	40	83	8	43	89	13	43	44	
4	39	69	9	40	78	14	35	23	
5	35	70	10	40	75	—	—	—	
Durchschnittlich: 74,2			Durchschnittlich: 81,4			Durchschnittlich: 58			

Versuchsprotokoll der avitaminösen Tauben (Versuche 4, 9 und 14). Flügel einer avitaminösen Taube. Akute Erkrankungsform innerhalb 20 Tage. Gewichtsverlust 21 %. Es wurde Adrenalin 1 : 1000000 durchgeleitet; Temperatur der hindurchgeleiteten Flüssigkeit 35°. Maximum der Verengerung in der 13. Minute 18,5 %. Nach Durchleiten der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit schnelle Rückkehr (nach 2 Minuten) zur Norm. Ödem tritt 38 Minuten nach Beginn der Giftdurchleitung auf. Durchleitung von Chlorbarium 1 : 1000 durch den 2. Flügel derselben Taube (Versuch 9). Temperatur der hindurchgeleiteten Flüssigkeit 35°. Die Verengerung, die verhältnismäßig langsam auftritt, erreicht 30 %. Nach Beginn der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit schnelle Rückkehr (nach 7 Minuten) zur Norm. Von einem Ödem ist am Ende des Versuches nichts zu sehen.

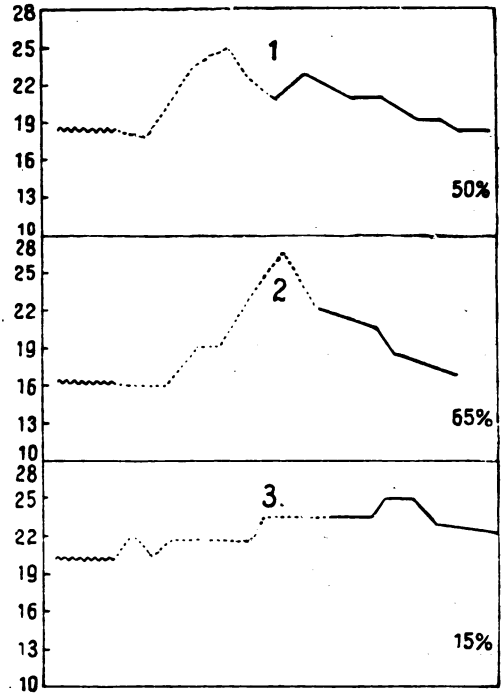
Im Versuch 14 (subakute Form) Gewichtsverlust der Taube 28 %. Durchleitung von Coffein 1 : 1000. Vorhergehende Verengerung nicht vorhanden. Die Erweiterung erreicht 10 Minuten nach der Giftdurchleitung nur 15 %, während nach der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit eine schnelle Rückkehr zur Norm stattfindet. Ödem tritt in der 38. Minute nach Beginn der Giftdurchleitung auf (s. Kurve 3).

Tabelle 3.

Avitaminose.

Adrenalin			Chlorbarium			Coffein			Bemerkungen
Versuch Nr.	Krankheitstag	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Krankheitstag	Verengerungsgrad in %	Versuch Nr.	Krankheitstag	Erweiterungsgrad in %	
1	31	25	8	39	20	13	20	16	Flügelödem bei chronisch-avitaminösen Tieren ausgesprochener als bei akut-avitaminösen.
2	32	30	9	20	30	14	28	15	
3	39	41	10	22	33	15	28	26	
4	20	18,5	11	28	98	16	35	21	
5	22	22	12	35	64	17	39	20	
6	28	34	—	—	—	—	—	—	
7	35	33	—	—	—	—	—	—	
Durchschnittlich: 29			Durchschnittlich: 49			Durchschnittlich: 19,5			

Die Resultate der Gifteinwirkungen im Sinne einer Verengerung oder Erweiterung bei allen unseren Versuchen sind in den beigefügten Tabellen in Prozent angegeben.



Kurve 3. Wirkung von Coffein (1 : 1000) auf die Gefäße des isolierten Flügels. *1.* in der Norm, *2.* im Hungerzustande, *3.* bei Avitaminose.

Vor allem ist, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, zu bemerken, daß die peripheren Gefäße der Tauben auf die angeführten Gifte ebenso reagieren wie die Gefäße des Kaninchenohrs, mit dem Unterschiede jedoch, daß diese Reaktion schwächer ausgesprochen ist. Wie Tafel 2 zeigt, reagieren die peripheren Gefäße hungernder Tauben, die einen Gewichtsverlust von 35—40° aufweisen, auf Gifte merklich schwächer als die Gefäße eines normalen Flügels: die von den gefäßverengernden Giften (Adrenalin und Chlorbarium) hervorgerufene Verengerung ist sichtlich schwächer als in der Norm, und ganz besonders muß dies von der Wirkung des Adrenalins gesagt werden. Hierbei fällt das Eigentümliche im Charakter der Gefäßreaktion selbst auf: die Giftwirkung tritt langsamer als normal in Erscheinung und vergeht schneller, so daß die maximale Verengerung in

eine Erweiterung überzugehen beginnt (Rückkehr zur Norm), wenn die Durchleitung des Giftes noch fortgesetzt wird.

Bei Coffein ist die Gefäßerweiterung bei der hungernden Taube größer als normal (im Durchschnitt 58% gegen 44,1%), ein Unterschied, der zeitweise sehr stark ausgesprochen ist. Ferner geht das Auswaschen aller Giftarten bei der folgenden Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit stets schneller vor sich als dies an den Gefäßen eines normalen Flügels beobachtet wird. Somit sind die funktionellen Eigenschaften der peripheren Gefäße einer hungernden Taube stets herabgesetzt in bezug auf die gefäßverengernden Gifte und erhöht in bezug auf das gefäßerweiternde Gift. Einen paradoxen Effekt haben wir niemals beobachten können, abgesehen von denjenigen Fällen, wo der Flügel nach dem Tode der Taube isoliert worden war, Fällen, die wir, wie bereits erwähnt, nicht berücksichtigten.

Dr. Kanewskaja studierte gleichfalls die Gefäßreaktion auf dieselben Gifte an den Ohr- und Nierengefäßen von hungernden Kaninchen und erzielte durch die gefäßverengernden Gifte einen stärkeren Effekt als wir, im Sinne einer Abschwächung ihrer funktionellen Eigenschaften. Auf Adrenalin in der Konzentration 1:10000000 (für das Kaninchenohr eine hohe Konzentration) reagierten die Gefäße sehr schwach und auf 1:100000 bedeutend schwächer als in der Norm. Auf Coffein ist die Gefäßreaktion (Erweiterung) stärker ausgesprochen als in der Norm. Der Autor beobachtete jedoch manchmal bei der Adrenalin- und Coffeinwirkung einen paradoxen Effekt. Im allgemeinen stimmen unsere Resultate überein, jedoch mit dem Unterschied, daß bei unseren Versuchen an den Gefäßen eines Flügels, der vor dem Tode der Taube isoliert war, der Effekt der Giftwirkung weniger ausgesprochen war und daß die funktionellen Eigenschaften der Gefäße beim vollständig hungernden Tiere, dessen Gewichtsverlust die gleichen Prozente erreicht hatte, weniger verloren gegangen waren. Ödeme treten bei unseren Versuchen sowohl als auch bei denjenigen von Dr. Kanewskaja schneller als gewöhnlich auf, wovon noch weiter unten die Rede sein soll.

Bezüglich der an avitaminösen Tauben gewonnenen Versuchsresultate müssen wir folgendes hervorheben: die Gefäßreaktion auf jede Giftart ist stark abgeschwächt, und im Charakter dieser Giftwirkung selbst sind besondere Eigentümlichkeiten wahrnehmbar. Auf Adrenalin reagieren die Gefäße mit einer durchschnittlichen Verengerung von nur 29%, wobei in den akuten Avitaminosefällen, wenn der Gewichtsverlust relativ gering ist, die Reaktion auf Adrenalin besonders schwach ausgesprochen ist. Je mehr die Form der

Polyneuritis der atrophischen sich nähert, um so deutlicher tritt der gefäßverengernde Effekt des Adrenalins hervor. Im allgemeinen jedoch ist in allen von uns untersuchten Fällen, akuten sowohl als auch chronischen, eine Abschwächung der verengernden Wirkung dieses Giftes deutlich vorhanden. Im Laufe eines jeden Versuches sehen wir, daß das Adrenalin, nachdem es in die Gefäße eingetreten ist, seine Wirkung nur während einiger Minuten (1—3 Minuten) entfaltet und zwar so, daß bei fortgesetztem Durchleiten des Giftes die Zahl der abfließenden Tropfen zur Norm zurückkehrt oder sogar letztere übersteigt. Nach der Durchleitung der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit tritt, wenn vorher eine leichte Verengerung der Gefäße beobachtet war, schnell eine Rückkehr zur Norm ein.

Bei der Wirkung des Chlorbariums sehen wir fast das Gleiche, nur in schwächerem Grade: die Verengerung ist um die Hälfte schwächer als im Hungerzustande, in einem Falle fast dieselbe wie in der Norm; der Charakter der Giftwirkung fällt im allgemeinen mit derjenigen des Adrenalins zusammen, obwohl die durch Chlorbarium hervorgerufene Verengerung etwas stärker ausgesprochen ist.

Was schließlich das Coffein anbelangt, so ist der Unterschied in seiner Wirkung auf die Gefäße der normalen, hungernden und avitaminösen Taube noch deutlicher wahrnehmbar. Die Gefäßerweiterung im letzten Falle beträgt nur 13,5 %, das Maximum 26 %.

Somit sehen wir, daß die Gefäßreaktion, die in bezug auf die gefäßverengernden Gifte im Hungerzustande abgeschwächt ist, bei der Avitaminose am stärksten herabgesetzt ist: die Gefäßwand ist imstande, die Einwirkung von Adrenalin und Chlorbarium nur mit einer schwachen und kurzdauernden Reaktion zu beantworten, wobei ein solcher abgeschwächter Effekt gerade in den akuten Fällen besonders ausgesprochen ist, wo die Anzeichen des Hungerns am allerwenigsten auffallend sind. Und diese Beeinträchtigung der funktionellen Gefäßeigenschaften des avitaminösen Tieres betrifft ebenso das gefäßerweiternde Gift, was darauf hinweist, daß wir es bei der Avitaminose der Tauben nicht nur mit einer partiellen, sondern mit einer allgemeinen Störung des Nerven-Muskelgefäßapparates zu tun haben. Was das Auftreten von Ödemen anbetrifft, so kann man nicht sagen, daß sie in den akuten und subakuten Fällen des Vitaminhungers schneller als gewöhnlich auftreten. Und auch hierin ist der Unterschied zwischen dem Vitaminhunger und dem gewöhnlichen Hungern auffallend: in letzterem Falle treten die Ödeme schnell auf, in ersterem Falle ist dies nur in chronischen Erkrankungsformen wahrnehmbar, bei denen die Erschöpfungserscheinungen deutlich aus-

gesprochen sind infolge Nahrungsverweigerung der Tiere. Hieraus geht klar hervor, daß eine stärker ausgesprochene Gefäßstörung bei der Avitaminose nicht Hand in Hand geht mit dem Auftreten von Ödemen am isolierten Organ.

Die festgestellten Veränderungen der Gefäßreaktion insbesondere auf Adrenalin sind von großem Interesse, nicht nur weil sie den Beweis einer stark abgeschwächten funktionellen Tätigkeit der Gefäßwand bei der Avitaminose darstellen, sondern auch dadurch, daß die Adrenalinproduktion der Nebennieren polyneuritischer Tauben quantitativ wenigstens in weit höherem Maße gestört ist als im Hungerzustande (Mc Carrison). Bei skorbutischen Meerschweinchen wiederum soll trotz der Hypertrophie der Glandula suprarenales die Adrenalinproduktion derselben herabgesetzt sein (La Mer, Campbell). Wovon diese Erscheinung abhängig ist, ist bis jetzt noch nicht bekannt. Die von uns gewonnenen Resultate erklären einigermaßen diese Tatsache. Adrenalin als sympatikotrope Substanz, die den Gefäßtonus unterhält, bedarf zur Entfaltung seiner Tätigkeit einer lokalen Ausarbeitung von sog. adrenalinähnlichen Substanzen (O'Connor), die seinen gefäßverengernden Effekt verstärken. Bei der alimentären Dystrophie, bei der die Störung des Stoffwechsels in der Zelle eine außerordentlich tiefgreifende ist, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die Ausarbeitung der sog. Parahormonen im Sinne Gley's gestört ist, welch letztere in demselben Sinne wie Adrenalin wirken; außerdem ist die Gefäßwand selbst stark geschädigt. Für die Aufrechterhaltung des Tonus also ist eine größere Adrenalinmenge nötig, daher auch die Hypertrophie der Marksubstanz der Nebennieren; bei der allgemeinen Abschwächung jedoch der Funktionsfähigkeit des Zellprotoplasmas infolge des Vitaminhungers, bei der allgemeinen Nähr- nnd Stoffwechselstörung ist es natürlich, daß eine solche der erhöhten Nachfrage entsprechend erhöhte Arbeitsleistung nicht lange dauern kann und mit einer Zellatrophie und Hypofunktion der Marksubstanz der Glandula suprarenales enden muß. Vielleicht hängt der für die experimentelle Polyneuritis charakteristische Wechsel von Hyper- und Hypoglykämie hiervon ab (A. Palladin). Ferner findet die hämorrhagische Diathese als häufiges Symptom der Avitaminose ihre Erklärung darin, daß die Gefäßwand geschwächt ist und eine geringere Elastizität und Kontraktionsfähigkeit besitzt. Selbstverständlich sprechen wir in diesem Falle von einer Schädigung der peripheren Gefäße, aber gerade die Hämorrhagien in der Gegend der Endverzweigungen finden sich ja am allerhäufigsten bei den Avitaminosen (Holst u. Fröhlich, Kihn).

Schließlich veranlaßt uns die Funktionsstörung der Gefäßwand, namentlich derjenigen der Kapillaren, zu der Annahme einer Störung der sekretorischen Eigenschaften des Endothels überhaupt, die einer Reihe von chemischen und physikalisch-chemischen Wechselwirkungsprozessen zwischen den Geweben und dem Blutgefäßstrombette zugrunde liegen und uns vielleicht den Mechanismus der alimentären Dystrophie erklären können. Der Umstand, daß die Gefäße bei den akuten Formen der Polyneuritis der Tauben, wo die quantitative Atrophie weniger stark ausgesprochen ist, am stärksten verändert sind, unterstreicht die elektive Abhängigkeit des funktionellen und anatomischen Wohlbefindens der Gefäßwand von der Anwesenheit dieses oder jenes Faktors in der Nahrung. Dabei wagen wir es nicht zu entscheiden, ob die Gefäßveränderung das Resultat einer Reaktion der Gefäßelemente auf das Fehlen des Vitamins ist, oder ob sie die Folge einer primären oder sekundären Intoxikation ist. Folgendes lenkt jedoch die Aufmerksamkeit auf sich: wie die histologischen Untersuchungen der mit Osmium behandelten Gehirnpräparate avitaminöser und hungernder Tauben gezeigt haben, finden sich in den Wänden der Arteriolen und Kapillaren (nicht jedoch der großen Gefäße) polyneuritischer Tauben Tröpfchen lipoider Substanzen, was die in dieser Arbeit beobachteten Tatsachen bis zu einem gewissen Grade erklären.

Schlußfolgerungen.

Indem wir das oben Gesagte zusammenfassen, gestatten wir uns folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Die Gefäßreaktion ist im vollständigen Hungerzustande bei erhaltenem Wassergenuß merklich herabgesetzt in bezug auf die gefäßverengernden Gifte. Was das gefäßerweiternde Coffein anbetrifft, so ist seine Wirkung auf die Gefäße des hungernden Tieres sogar verstärkt. Die Gefäße avitaminöser Tiere reagieren auf die gefäßverengernden — und erweiternden Gifte viel schwächer als diejenigen normaler oder hungernder Tiere. Besonders deutlich ist die Herabsetzung der Gefäßreaktion auf Adrenalin und zwar hauptsächlich bei den akuten Fällen des Vitaminhungers.

2. Die an isolierten Flügeln wahrnehmbaren Ödeme treten besonders schnell und intensiv im vollständigen Hungerzustande auf, während sie an den Organen avitaminöser Tiere bedeutend schwächer ausgeprägt sind. Hieraus geht hervor, daß die herabgesetzte Funktionsfähigkeit der Gefäße, die bei der Avitaminose so deutlich ausgeprochen ist, nicht allein die Ursache der Ödeme ist.

3. Der Unterschied im Grade der Herabsetzung und im Charakter der Gefäßreaktion im vollständigen Hungerzustande und bei der Avitaminose zieht eine scharfe Grenze zwischen beiden pathologischen Zuständen und kann als Erkennungszeichen des einen oder anderen Zustandes dienen.

4. Histologisch wird die Herabsetzung der Gefäßreaktion beim Vitaminhunger durch den Nachweis einer fettigen Degeneration in den Wänden der Arteriolen und Kapillaren festgestellt, während die größeren Gefäße eine solche Veränderung nicht aufweisen. Beim gewöhnlichen Hungern sind solche Degenerationen überhaupt nicht vorhanden.

5. Die angeführten Veränderungen der Gefäßreaktion und der Kapillarwand beim Vitaminhunger erklärt uns einmal die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese, die oft die Avitaminosen begleitet, zweitens die Hypertrophie der Nebennieren mit verstärkter Produktion von in seiner lokalen Wirkung geschwächtem Adrenalin und werfen schließlich ein Licht auf den Wirkungsmechanismus der Vitamine.

Literatur.

1. Funk, Die Vitamine 1922. — 2. Stepp, Über Vitamine und Avitaminosen. Ergebn. f. inner. Med. u. Kinderheilk. 1923. — 3. Mc Carrison, Studies in Dificiency Diceases 1921. — 4. Glogner, Zit. nach Saequepée, Traité de Médecine 1921. — 5. Jomagira, ibidem. — 6. Findlay, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1921, Bd. 24, Nr. 2. — 7. Mc Carrison, Brit. med. Journ. 1920, Nr. 3111. — 8. La Mer and Campbell, Zit. nach Funk. — 9. Alpern u. Collazo, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 35, Hft. 4/6. — 10. Lennartz, Pflügers Arch. 1921, S. 191. — 11. Stephan, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 317. — 12. Hagen, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 14 u. 1922, Bd. 26. — 13. Kanewskaja, Ebenda 1923. — 14. A. Palladin, Klin. Wochenschr. 1923. — 15. Holst u. Fröhlich, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionsk. 1912, Bd. 72. — 16. Kihn, nach Hofmeister, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 128.

XX.

Aus der Medizinischen Klinik Halle (Saale).

Über den Globulin- und Albuminkoeffizienten des Serums, besonders während der Schwangerschaft.

Bemerkungen zu der Arbeit von E. A. Hafner in Bd. 101 dieses Archivs S. 336 ff.

Von

H. Kürten.

(Eingegangen am 21. VI. 1924.)

Bei Besprechung einiger Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Wirkungsweise des Formaldehyds auf die Serumeiweißkörper (1) in obiger Arbeit muß der Eindruck entstehen, als ob wir in der Hitzebehandlung des Serums nach Moll eine tatsächliche Umwandlung von Serumalbumin in -globulin zu sehen bereit wären. Demgegenüber sei darauf hingewiesen, daß wir bereits in einer I. Mitteilung zu diesem Thema davon ausgegangen waren, daß die Formaldehydwirkung auf das Serum eine heterogene sei, daß wir also unser Augenmerk auf physikalisch-chemische Kriterien des Serums gerichtet hielten. Wir hatten gefunden, daß das Gesamtserum eine Zustandsänderung im Sinne einer Viskositätssteigerung erfuhr, und daß die durch Amonsulfatfällung fraktionierten Serumeiweißkörper ein verschiedenes Verhalten zeigten. Es lag deshalb für uns nahe zu prüfen, wie weit durch das Digerieren des Serums bei 60° C — wodurch, wie wir bestätigen konnten, nach Moll die auf Amonsulfathalbsättigung ausfallende Fraktion mehr oder minder stark vermehrt wird — auch die Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Formaldehyd sich ändert (s. auch Lit. 1, S. 537). Dabei haben wir auf die bekannten chemischen Konstitutionsunterschiede zwischen dem Albumin und Globulin ausdrücklich hingewiesen und bezüglich des Effekts der Hitzebehandlung geäußert: »Ob ein solch weitgehender innerer Umbau bei dem wie oben behandelten Serum stattfhat, darf dahingestellt bleiben. Es ist jedenfalls nicht von der Hand zu weisen, daß sich durch bestimmte Eingriffe ein verändertes Verhalten der Eiweißkörper gegenüber den üblichen Fällungsmitteln erzielen läßt« (S. 537). In diesem Sinne können wir also sehr wohl

von einer Umwandlung sprechen. Das bringt auch Fanconi (bei Dörr 3) zum Ausdruck, wenn er sagt: »Sofern man zur Definition des Albumins und Globulins ausschließlich physikalisch-chemische Eigenschaften benützt, . . ., mögen die Behauptungen über die Umwandlungsfähigkeit der beiden Eiweißkörper ineinander berechtigt sein.« Einen vollgültigen Beweis für den Parallelismus zwischen Eiweißquotient und Reaktionsfähigkeit gegenüber Formaldehyd haben wir schließlich an zahlreichen Untersuchungen pathologischer Sera erbracht (4).

Es ist uns nicht möglich, hier auf weitere Punkte der Hafnerschen Arbeit einzugehen. Nur über die Methodik sei noch folgendes erwähnt. Wir haben uns in unseren Untersuchungen der Makromethode von Hofmeister Pohl bedient. Sie gilt ganz allgemein als das zuverlässigste Verfahren. Auf ihm beruhen auch die Ergebnisse der Refraktoviskosimetrie, die von Hafner vorwiegend verwendet wurde. Es muß aber betont werden, daß dieser, auf physikalische Eigenschaften des Serums sich gründenden letzteren Methode gewisse Schwächen anhaften, die auch in den mitgeteilten Resultaten deutlich werden. Hafner selbst hebt das hervor, und wir möchten noch hinweisen auf die Kritik von Reiß an dem gleichfalls von Hafner herangezogenem Robertsonschen Verfahren (5), sowie auch auf vergleichende Untersuchungen von Albert (bei Volhard 6). Albert kommt zu dem Ergebnis, daß die Reiß und Rohrerschen Bestimmungen, besonders in Seren mit erhöhtem Rest-N, »geradezu irreführende Ergebnisse« liefern. Das Serum und besonders das pathologische Serum ist eben keine Albumin-Globulinlösung. Vielleicht erklärt sich aus diesem Punkte der Widerspruch in dem Hauptergebnis Hafners mit demjenigen von Musa (7). Dieser bediente sich der Fällung mit Natriumsulfat nach Howe und fand im Gegensatz zu Hafner keine Globulinvermehrung in der Schwangerschaft, die eine für diese charakteristische Instabilität der R.B.K. zu erklären vermöchte.

Literatur.

1. Kürten, I. Mitteilung. Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 133, S. 126. — 2. Derselbe, II. Mitteilung. Ebenda 1923, Bd. 135, S. 536. — 3. Fanconi, Ebenda 1923, Bd. 139, S. 322. — 4. Kürten, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924, Bd. 40, S. 244. — 5. Reiß, Handbuch d. biol. Arbeitsmeth. IV, 3, Teil 2, S. 323. — 6. Albert, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1919, Bd. 128, S. 280. — 7. Musa, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1591.

Anmerkung bei der Korrektur: Nach brieflicher Mitteilung E. A. Hafners soll die von ihm geübte Kritik nur allgemein gelten und auf unsere Arbeit keine Anwendung mehr finden.

XXI.

Aus der Medizinischen Klinik Heidelberg.
(Direktor: Professor von Krehl.)

Prüfung der »Hexeton«wirkung auf den Kreislauf mittels der »Stauplethysmographie« einer quantitativen Pulsmessung.

Von

Wilhelm Senner.

(Mit 2 Abbildungen.)

(Eingegangen am 12. V. 1924.)

In der geeigneten Kombination von Plethysmographie und venöser Stauung besitzen wir eine Methode, mit der sich eine recht genaue quantitative Pulsmessung erreichen läßt. Die Methode besteht darin, daß in der üblichen Weise das Plethysmogramm einer Extremität geschrieben wird und durch eine oberhalb des Plethysmographen um die Extremität gelegte Staumanschette (nach Riva-Rocci) im gewünschten Augenblick eine plötzliche venöse Stauung hervorgerufen wird. Durch den Verschluß der Venen kommt ein Anstieg der Kurve zustande, der einen direkten Ausdruck des arteriellen Zustromes nach dem gestauten Extremitätenteil darstellt. Da beim gewöhnlichen Plethysmogramm Volumenänderungen einer Extremität registriert werden, die durch die wechselnde Stromstärke des arteriellen Zuflusses gegenüber der konstanten Stromstärke des venösen Abstromes zustande kommen und da der konstante venöse Abstrom der Summe des arteriellen Zustromes in der Regel das Gleichgewicht hält, muß die Kurve im ganzen horizontal verlaufen. Beim Stauplethysmogramm ist der venöse Abstrom aufgehoben und es liegt der einfachere Fall vor, daß sich das Volumen der Extremität allein nach Maßgabe des arteriellen Zustromes ändert.

Die Stauplethysmographie findet seit gut einem Jahre in unserer Klinik Verwendung. In der ersten Zeit geschah dies ohne Kenntnis davon, daß die Methode bereits früher schon und zwar in besonders

vollendeter Weise von Hewlett[1]) ausgeübt wurde. In letzter Zeit wurde die Methode wieder von Eppinger[2]) für klinische Zwecke verwandt.

Eine gute Verwertung der Methode verlangt genaue Berücksichtigung einer ganzen Reihe von Fehlerquellen: die venöse Stauung muß einerseits die Venen vollkommen verschließen und andererseits die Arterienströmung unbeeinflußt lassen. Es ist dies bei dem großen Abstand von Venendruck und diastolischem Druck in den Arterien verhältnismäßig leicht zu erreichen durch einen Staudruck, der sich im allgemeinen zwischen 40—60 mm Hg hält. Kontrollen haben ergeben, daß Schwankungen des Staudruckes in diesem Bereich keinen Einfluß auf den Anstieg der Kurven haben. Eine unvermeidliche Fehlerquelle besteht darin, daß die im Knochen verlaufenden Venen nicht mitgestaut werden können, der auf sie entfallende Abstrom kann aber nur unwesentlich sein und muß vernachlässigt bleiben. Der Staudruck soll in der erforderlichen Stärke möglichst plötzlich erfolgen, damit die Venen sofort vollkommen verschlossen werden und der Anfangsteil der Kurve so wenig wie möglich entstellt wird. Es läßt sich eine Entstellung durch die Stauung an und für sich schon nicht immer vermeiden, weil durch die Kompression bei der Stauung unter Umständen Blut und auch Gewebe in den Plethysmographen gepreßt wird. In solchen Fällen zeigt die Kurve im Augenblick der Stauung einen mehr oder weniger hohen, fast senkrechten Anstieg. Erfolgt die Stauung plötzlich, so handelt es sich dabei nur um Entstellung für einen kurzen Augenblick. Dieser Teil der Kurve darf natürlich bei der Auswertung nicht verwendet werden. Ein Punkt, der in früheren Arbeiten z. T. unberücksichtigt geblieben ist.

Die plötzliche Stauung erreichten wir in Übereinstimmung mit Hewlett durch Vorschaltung einer größeren Flasche vor die Staumanschette. Auf diese Weise kann zunächst in der Flasche der für die Stauung erwünschte Druck erzeugt werden; für den Augenblick der Stauung wird ein Hahn nach der Manschette geöffnet und diese füllt sich augenblicklich mit der Druckluft, ohne daß in dem großen Luftreservoir der Druck dadurch nennenswert absinkt.

Zu den Strömungsvorgängen in der gestauten Extremität ist folgendes zu sagen. Direkt nach der Stauung wird der arterielle Zustrom solange unverändert bleiben, als er keinen erhöhten Wider-

1) A. W. Hewlett und van Zwaluwenburg, Heart 1909, Bd. 1, S. 87. — A. W. Hewlett, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 116, S. 237.

2) H. Eppinger, L. v. Papp und H. Schwarz, Über das Asthma cardiale. Jul. Springer, Berlin 1924.

stand findet, solange also in dem gestauten Gefäßsystem mit der zunehmenden Füllung der Druck nicht nennenswert ansteigt. Die Erfahrung hat gelehrt, daß dies über genügend lange Zeit der Fall ist. Ein absolut sicheres Kriterium dafür bietet die Kurve selbst. Sie muß in diesem Fall einen absolut geraden Anstieg zeigen, vorausgesetzt, daß das Registrierinstrument für gleiche Volumenzunahmen gleichen Höhenzuwachs registriert. Für die Beurteilung der arteriellen Strömung würde es schon genügen, wenn über zwei Pulse hinweg ein gerader Anstieg erfolgt, oder bei starken Atemschwankungen über zwei Atemperioden. In Wirklichkeit ist die Dauer des geraden Anstiegs immer viel länger. Jedenfalls darf man aber nur den ersten Teil der Kurve verwerten. Die Dauer des unbehinderten arteriellen Zuflusses muß natürlich wechseln mit der Größe der Anfangsfüllung und dem Kontraktionszustand der Gefäße der Extremität. Auch dieser Punkt fand in früheren Arbeiten vielfach nicht genügende Beachtung.

Die Auswertung der Kurven geht so vor sich, daß man für einen Zeitraum von 5—10 Sekunden aus dem Teil des geraden Anstiegs der Kurve die Anstiegshöhe mißt. Für diesen Wert ist bei Verwendung eines geaichten Volumenschreibers ohne weiteres der Volumenwert zu errechnen. Mißt man weiter (durch Wasserverdrängung) das Volumen des Extremitätenstückes, das sich im Plethysmographen befand, so läßt sich noch die Strommenge des arteriellen Zuflusses für 100 ccm Extremität und Minute berechnen. Man hat damit einen gut vergleichbaren absoluten Wert.

Als Registrierinstrument erwies sich uns die Seifenblase am geeignetsten. Unter entsprechender Vergrößerung wurde ein scharfes Bild ihres Scheitelpunktes vor dem Spalt des optischen Kymographions entworfen. Sie hat nur den einen Nachteil, daß ihre Steighöhen für gleiche Volumina mit wachsender Größe (Oberfläche) abnehmen. Dies fällt aber kaum ins Gewicht, solange sich die Blase nur wenig über die Trichteröffnung wölbt. Unter Anwendung genügender Vergrößerung und weiter Trichter ließ sich bequem in diesem Bereich arbeiten. Geaicht wurde die Blase mittels Rekordspritze. Für die Steighöhen der Blase (vom Trichterrand aus gemessen) wurde ein Diagramm als Funktion der Volumenzunahme gezeichnet und der Volumenwert für die Anstiegshöhen der Kurven (unter Berücksichtigung ihres Höhenabstandes vom Trichterrand) durch Interpolation aus dem Diagramm gewonnen.

Auf diese Weise läßt sich mit der Stauplethysmographie eine recht genaue Bestimmung der Blutversorgung eines Extremitätenteils

bestimmen. Es ist nur die Frage, ob eine solche Bestimmung zur Beurteilung des gesamten Kreislaufs angewandt werden kann. Unter Beachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln ist diese Frage durchaus zu bejahen. Ganz allgemein gesagt, müssen sich diese Vorsichtsmaßnahmen darauf erstrecken, möglichst konstante Bedingungen zu bewahren, die das Verhältnis von Pulsvolumen für die betreffende Extremität zum Schlagvolumen des Herzens ungestört lassen. Für die folgenden Versuche, die jeweils nur verhältnismäßig kurze Zeit dauerten, waren diese Bedingungen relativ leicht einzuhalten. Sie erstreckten sich im wesentlichen darauf, daß sich der zu Untersuchende genügend lange Zeit vor dem Versuch und während des Versuchs in absoluter Ruhe und unveränderter Körperstellung befand, insbesondere galt dies für die zu untersuchende Extremität selbst. — So kann z. B. durch örtliche Arbeitsleistung (Faustschließen und -öffnen) die Durchblutung leicht auf ein Vielfaches des ursprünglichen Wertes gebracht werden.

Die folgenden Untersuchungen befassen sich mit der Wirkung des Hexetons eines neuen Kampferpräparates, das Gottlieb eingeführt hat[1]) und das auf unserer Klinik ausprobiert wurde[2]); über seinen Wert liegen jetzt außerdem auch von anderer Seite[3]) recht gute Erfahrungen vor.

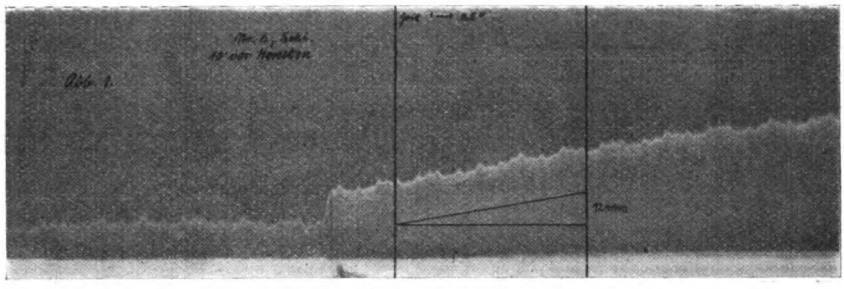
Versuche.

Die Kranken wurden möglichst morgens — soweit sie nicht bettlägerig waren vor dem Aufstehen — im Bett ins Untersuchungszimmer gebracht, der systolische und diastolische Blutdruck zur Bemessung des Staudruckes festgestellt und dann die Verbindung mit der Aparatur vorgenommen. Als zu untersuchende Extremität wurde der linke Arm genommen und auf einem Sandsack in Herzhöhe gelagert. Dabei wurde darauf gesehen, daß der mit der Staumanschette versehene Teil des Oberarms möglichst nirgends auflag, so daß störende Erschütterungen bei der Stauung möglichst vermieden wurden. Nach etwa 10 Minuten wurde mit den Versuchen begonnen. Zunächst wurden einige Versuche vor der Hexetongabe gemacht, dann Hexeton verabreicht und wieder in genau festgelegten zeitlichen Abständen Kurven aufgenommen.

In der folgenden Tabelle sind die Resultate zusammengestellt. Die Tabelle dürfte ohne weiteres verständlich sein, nur zur letzten

1) Gottlieb und Schulemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Hft. 51.
2) L. Krehl und Franz, Ebenda.
3) Rominger, Münchn. med. Wochenschr. 1924, S. 68. — Leschke, Klin. Wochenschr. 1924, S. 222. — Wich, Münchn. med. Wochenschr. 1924, S. 203.

Spalte ist zu sagen, daß ihre nicht eingeklammerten Werte das Verhältnis des maximalen Stromwertes nach Hexeton zu mittlerem Stromwert vor Hexeton, ihre eingeklammerten Werte das Verhältnis des maximalen Stromwertes nach Hexeton zum maximalen Stromwert vor Hexeton angeben. Mit anderen Worten: die Zahlen sagen aus um ein Wievielfaches der Stromwert zugenommen hat. Unter der Tabelle findet sich eine kurze Angabe über Krankheit und Zustand der Patienten. — In Abb. 1 und 2 sind zwei Kurven aus Versuch 6 als Beispiel wiedergegeben.



Ab. 1, Nr. 6. Schi. 10′ vor Hexeton

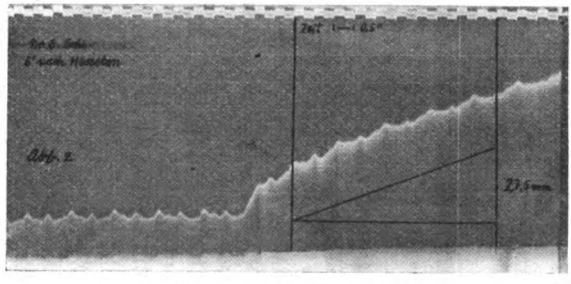


Abb. 2, Nr. 6. Schi. 6′ nach Hexeton.

Die Resultate zeigen in 13 Fällen von 15 eine positive Hexetonwirkung, einmal sogar die enorme Steigerung der Strommenge auf das 3,4fache der ursprünglichen (Nr. 1). Die besten Wirkungen (Nr. 1, 6, 13, 15) finden sich bei fieberhaften Patienten, auch wenn das Stromvolumen vorher nicht besonders klein ist (normal sind 3 bis 5 ccm).

Vier Fälle zeigen keine oder keine besonders nachhaltige Wirkung (Nr. 2, 7, 9, 10). Bei 9 und ganz besonders bei 10 handelt es sich um moribunde Patienten. In Fall 7 lag ein schwerer Kollaps-

Tabelle.

Nr.	Datum	Pat.	Hexeton		Strommenge pro 100 ccm und Minute														Maximale Zunahme
			Applikation	Dosis	bis 15 Minuten vorher	10	5	0	Mittel	bis 3 Minuten nachher	6	10	15	20	30	40	50	60	
1	18. III.	Ke.[1]	intramusk.	0.2	—	0,71	**0,84**	—	**0,78**	—	—	—	—	**2,70**	1,96	—	—	—	**3,46** (3,22)
2	19. III.	Su.[2]	»	0,2	—	**1,80**	1,41	—	**1,61**	—	—	—	**1,35**	—	1,29	—	—	—	**0,89** (0,75)
3	19. III.	Sche.[3]	»	0,2	3,44	—	2,80	**3,44**	**3,23**	—	—	—	2,48	3,60	3,92	—	—	—	**1,31** (1,23)
															4,23				
4	20. III.	Ba.[4]	»	0,2	2,97	**3,94**	2,65	—	**3,19**	—	—	—	**5,55**	4,42	4,42	—	—	—	**1,74** (1,41)
5	24. III	Gla.[5]	»	0,2	—	1,80	**2,70**	1,52	**2,01**	—	2,64	2,58	2,98	2,75	**3,20**	2,86	—	—	**1,59** (1,18)
6	27. III.	Schi.[6]	»	0,3	—	**2,70**	2,22	1,68	**2,20**	—	**6,25**	5,87	3,06	1,74	3,00	2,64	—	—	**2,84** (2,32)
7	1. IV.	Sto.[7]	»	0,3	1,80	1,80	**2,04**	—	**1,88**	—	1,94	0,96	—	1,38	1,04	0,78	0,63	**2,58**	**1,37** (1,26)
8	4. IV.	Sü.[8]	intravenös	0,05	3,50	3,82	**4,30**	—	**3,87**	2,10	3,02	4,45	**5,80**	—	4,10	—	—	—	**1,50** (1,35)
											3,42				4,72				

1) Ke: Lymphogranulom mit Vorhofflattern (Tachykardie) und Herzinsuffizienz, sehr schlechter Puls (80), Temperatur: 37,5°, Blutdruck: 120/55 mm Hg, Staudruck: 45 mm Hg.

2) Su: Perpetuelle Arrhythmie (Bradykardie infolge Digitalis), Herzinsuffizienz, Puls klein (40), Blutdruck: 140/80 mm Hg, Staudruck: 55 mm Hg, Temperatur normal.

3) Sche: Insufficientia cordis (Mitralvitium), Puls etwas klein (80), Blutdruck: 140/90 mm Hg, Staudruck: 55 mm Hg, Temperatur: 37°.

4) Ba: Chronische Nephritis, Hypertonie, Puls gespannt, klein (80), Temperatur normal, Blutdruck: 200/100 mm Hg, Staudruck: 60 mm Hg.

5) Gla: Abgelaufene Peritonitis tbc., alte kompensierte Mitralinsuffizienz, Puls o. B. (90), Temperatur normal, Blutdruck: 125/50 mm Hg, Staudruck: 45 mm Hg.

6) Schi: Encephalitis epidemic. acut., febr. contin. um 40°, Lethargie, Puls klein (110), Blutdruck: 95/45 mm Hg, Staudruck: 40 mm Hg. 27./28. III. Exitus.

7) Sto: Pleurit. exsudat. dextr., Temperatur: 37,5°, Kollaps nach Pleurapunktion, Puls schlecht (90), Blutdruck: 90/60 mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg.

8) Sü: Sinusbradykardie nach akutem Infekt (zentr. Pneumonie?), Temperatur: 36,5, Puls voll (42), Blutdruck: 130/65 mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg.

Nr.	Datum	Pat.	Hexeton		Strommenge pro 100 ccm und Minute														Maximale Zunahme
			Applikation	Dosis	bis 15 Minuten vorher	bis 10 Minuten vorher	bis 5 Minuten vorher	bis 0 Minuten vorher	Mittel	bis 3 Minuten nachher	bis 6 Minuten nachher	bis 10 Minuten nachher	bis 15 Minuten nachher	bis 20 Minuten nachher	bis 30 Minuten nachher	bis 40 Minuten nachher	bis 50 Minuten nachher	bis 60 Minuten nachher	
9	9. IV.	Neu.[1]	intravenös	0,05	1,05	1,28 0,98	**1,39**	—	**1,18**	0,98	—	0,98	1,24	—	—	—	**1,73**	—	**1,47** (1,24)
			intramusk.	0.2	—	—	—	—	—	—	1,24	1,20	—	**1,76**	1,35 1,09	0,56	—	—	**1,49** (1,27)
10	3. IV.	Rö.[2]	intravenös	0,02	0,56	0,48 0,60	**1,02**	—	**0,67**	0,60	—	0,60	**0,78**	—	—	—	—	—	**1,17** (0,77)
			intramusk.	0,2	—	—	—	—	—	—	—	0,60	0,72	0,54	**0,78**	—	—	—	**1,17** (0,77)
11	8. IV.	Bi.[3]	intravenös	0,05	**3,42**	3,38	2,36	—	**3,09**	3,86	2,80	4,22	4,05	**4,53**	3,69	—	4,22	—	**1,47** (1,34)
12	29. III.		intramusk.	0,3	3,20 1,82	1,73	**2,21**	—	**1,92**	—	2,02	2,83	2,35	2,54	1,73	**3,16**	2,50	—	**1,65** (1,43)
13	11. IV.	Si.[4]	intravenös	0,05	3,65	**4,60**	—	—	**3,64**	4,70	**8,00**	6,30	—	—	5,70	7,20	—	—	**2,20** (1,74)
14	12. IV.		intramusk.	0,2	3,65 —	2,65 9,80	9,40	**11,20**	**10,13**	—	11,20	9,40	9,40	11,40	11,80	**13,80**	12,60	—	**1,86** (1,23)
15	17. IV.		»	0,3	—	4,70	3,60	**4,80**	**4,37**	—	7,40	7,70	**11,40**	10,40	7,20	12,80 —	8,60	6,20	**2,61** (2,38)

1) Neu: Urämie bei Prostatahypertrophie, Coma (moribund), Puls sehr schlecht (110), Temperatur: 35,5°, Blutdruck: 140/60(?) mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg. Nach 10 Stunden Exitus.

2) Rö: Akute Peritonitis (Genitalinfektion), Kollapszustand, Puls kaum fühlbar (um 150), Temperatur: 36,5°, Blutdruck: 130/70(?) mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg.

3) Bi: Herzinsuffizienz, hochgradige Lungenstauung, allgemeine Hydropsie, kein Fieber, Puls sehr klein (110), Blutdruck: 125/70 mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg.

4) Si: Krupöse Pneumonie: ganze rechte Lunge, Temperatur: 40°, Puls gut gefüllt, weich (120), Blutdruck: 110/65 mm Hg, Staudruck: 50 mm Hg.
2 Tage nach Krise, Pericardit. sicc., Temperatur: 38°, Puls klein (100), Blutdruck: 100/65 mm Hg, Staudruck: 45 mm Hg.

zustand vor nach Pleurapunktion bei einer sehr schwächlichen Patientin; der Versuch war durch häufiges Erbrechen gestört. Vielleicht war für diese Patientin die Dosis zu hoch. Warum sich in Fall 2 der Patient refraktär verhielt ist nicht zu sagen. In allen übrigen Fällen zeigt sich eine deutliche und nachhaltige Wirkung. Erwähnt sei noch, daß in Fall 5, 8, 14 ein Kreislaufmittel an und für sich nicht nötig war.

Noch ein Wort zur Dosierung. Bei intravenöser Verabreichung hatten wir die besten Erfolge mit verhältnismäßig großen Dosen (0,05), ohne dabei Schädigungen zu sehen. Wir möchten aber nur für ganz dringende Fälle zur intravenösen Verabreichung raten. Wenn nicht ganz langsam injiziert wird, kommt es leicht bei den großen Dosen zu einer Art Angstzustand mit verschiedenartigen Sensationen (Überlaufenwerden von Kälte- oder Hitzegefühl und ähnlichen). Eigentliche Erregungszustände und Krämpfe sahen wir nie. Andererseits scheinen kleine intravenöse Dosen wie 0,01 von zu geringer und kurzdauernder Wirkung zu sein. Am meisten können wir auch jetzt wieder die intramuskuläre Verabreichung empfehlen in Dosen von 0,2 bis höchstens 0,3.

Durch unsere Versuche am Menschen kann völlig bestätigt werden, was bisher klinische Beobachtung und Tierexperiment von der guten Kreislaufwirkung des Hexetons gezeigt haben. Auf der anderen Seite dürften die Versuche erweisen, daß die Stauplethysmographie unter Umständen eine gute Methode auch zur Beurteilung des gesamten Kreislaufs abgibt.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft für die Überlassung eines optischen Kymographions ergebenst zu danken.

XXII.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

(Vorstand: Prof. Morawitz.)

Experimentelle Untersuchungen über Blutumsatz und Urobilinausscheidung.

(Diese Arbeit wurde zum Teil mit Unterstützung aus Mitteln der Rockefeller-Foundation fertiggestellt.)

Von

Dr. G. Kühl.

(Mit 4 Kurven.)

(Eingegangen am 22. V. 1924.)

Der Zusammenhang zwischen Hämoglobin und Gallenfarbstoff ist seit langem bekannt. Auf dieser Tatsache bauen alle Versuche über den physiologischen und pathologischen Blutumsatz auf. Eisenstoffwechseluntersuchungen haben ergeben, daß das beim Abbau des Hämoglobinmoleküls zu Bilirubin freiwerdende Eisen ein offenbar so kompliziertes Schicksal hat, daß mit analytischen Fe-Bestimmungen — sei es in der Duodenalgalle, in Fistelgalle oder im Kot und Urin — ein Maßstab für den Hämoglobinumsatz und damit für die »Erythrocytenmauserung« nicht zu gewinnen ist.

Man suchte dementsprechend die täglich produzierte Gallenfarbstoffmenge zu erfassen. Unter physiologischen Bedingungen ist dies aber unmöglich. Die an Gallenfisteln gemachten Untersuchungen — sei es an Tier oder Mensch — können nicht ohne weiteres auf normale Verhältnisse übertragen werden; zudem gehen die dabei gewonnenen Zahlen über die tägliche Gallenfarbstoffausscheidung infolge der Schwierigkeiten einer genauen quantitativen Farbstoffbestimmung bei den einzelnen Untersuchern weit auseinander: für den Menschen von

2,1 g (Noël, Paton) bis 0,3 g (Eppinger[1])) pro Tag; beim Hund pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden von 0,007 (Stadelmann) bis 0,03 (Brugsch und Retzlaff[2])).

Wollte man unter physiologischen Bedingungen arbeiten, so kamen nur die Umwandlungsprodukte des Bilirubins in Frage: das Urobilinogen bzw. Urobilin und das damit identische Sterkobilin, deren Herkunft von den Gallenfarbstoffen von Friedrich Müller[3]) auf biologischem Wege bewiesen war. Die Anschauung, daß durch quantitative Urobilinbestimmungen in Kot und Urin ein Maßstab für die Blutmauserung gegeben sei, wird vor allem von Eppinger[1]) vertreten, dem sich im großen und ganzen Adler anschließt.

Scharf bekämpft wird diese Anschauung von Wipple[4]). Er vertritt den Standpunkt, daß die Gallenfarbstoffe und damit das Urobilin nicht nur aus dem Hämoglobin sich herleiten, sondern auch von den übrigen Körperzellen über einen hypothetischen »Pigmentkomplex« gebildet werden können. Damit lehnt er jede Abhängigkeit der Gallenfarbstoffbildung vom Hämoglobinzerfall ab und erklärt es für falsch, aus Urobilinbestimmungen Schlüsse auf den Blutzerfall oder auf die Lebensdauer der Erythrocythen zu ziehen.

Von anderen Autoren (G. O. Broun, Philip D. Mc Master and Peyton Rous[5])) konnte die Wipplesche Ansicht nicht bestätigt werden.

Es sollen hier nicht alle Theorien und Erwägungen aufgezählt werden, die im Laufe der Zeit über diese Frage sich gebildet haben, ebensowenig die auf diesen aufgebauten Berechnungen über den Blutumsatz unter normalen und pathologischen Verhältnissen, welche zum Teil für, zum Teil gegen die Verwertbarkeit quantitativer Urobilinbestimmungen im Kot und Urin als Maßstab für den Blutzerfall sprechen.

Die im folgenden mitgeteilten tierexperimentellen Untersuchungen hatten den Zweck, zuerst die Frage zu klären, ob sich überhaupt quantitative Beziehungen zwischen Blutfarbstoffabbau und Urobilinausscheidung in Kot und Urin aufstellen lassen und welchen sonstigen Bedingungen diese Beziehungen unterworfen sind.

---

1) Eppinger, Hepatolineale Erkrankungen 1920.

2) Brugsch und Retzlaff, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, Bd. 11.

3) Friedr. Müller, Verhandl. d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 1892, S. 1.

4) G. H. Wipple, Arch. of intern. med. 1922, Bd. 29, Nr. 6.

5) G. O. Broun and Philip D. Mc Master, Il. of exp. med. 1923, Bd. 37, S. 6. — Dieselben, Ebenda 1923, Bd. 37.

Methodisches.

Als Versuchstiere kamen Hunde zur Verwendung. — Da die an den einzelnen Tagen ausgeschiedenen Urobilinmengen schon unter normalen Verhältnissen starke Schwankungen aufweisen, mußte durch fortlaufende Untersuchung über eine größere Anzahl von Tagen in einer Vorperiode ein Durchschnittswert der täglichen normalen Urobilinausscheidung für das einzelne Versuchstier festgestellt werden. Erst dann konnte mit dem eigentlichen Versuch begonnen werden. Nun wurde solange weiter untersucht, bis in einer der Vorperiode entsprechenden gleichlangen Nachperiode die Urobilinausscheidung wieder den Ausgangswert erreicht hatte.

Hierzu war eine Methode der quantitativen Urobilinbestimmung nötig, die hinsichtlich Einfachheit und Genauigkeit derart lange Serienuntersuchungen zuließ. Die komplizierte und dabei mit einer Reihe von Fehlerquellen behaftete spektrophotometrische Bestimmung kam dazu nicht in Frage. Dagegen hat sich uns die von Adler[1]) angegebene Verdünnungsmethode sehr gut bewährt. Einzelheiten der Methode sind in den Originalarbeiten Adlers nachzulesen.

Die Einwände, die von Opitz und Brehme[2]) gegen die Methode gemacht wurden, kann ich nicht bestätigen. Wiederholte Nachprüfungen mit Urobilinlösungen bekannter Konzentration haben die Brauchbarkeit der Adlerschen Methode bestätigt, besonders dann, wenn man statt einfach zu filtrieren, rasch durch gehärteten Filter mit der Wasserstrahlpumpe absaugt. Die Ablesung der Fluoreszenzgrenze bietet nach einiger Übung keinerlei Schwierigkeit und ist meines Erachtens unabhängig von der gebrauchten Lichtquelle, sofern man einmal gelernt hat, »Fluoreszenz« von etwa beigemengten grünlichen Farbstoffen zu unterscheiden.

Ferner konnte ich feststellen, daß die von Adler verlangte vorherige Reinigung der Fäces von Indol und Skatol durch Petroläther überflüssig ist, da Indol und Skatol zwar mit dem Ehrlichschen Aldehydreagenz eine der Urobilinreaktion ähnliche Reaktion geben, nicht aber die Schlesingersche Zinkazetatreaktion. Zahlreiche Doppelbestimmungen ergaben stets gleiche Werte. Damit ist eine sehr zeitraubende Vereinfachung der Methode gegeben.

Vorbedingung für die quantitativen Versuche war die tägliche durchschnittliche Urobilinausscheidung möglichst genau zu ermitteln. Dies geschah dadurch, daß dieser Durchschnitt aus einer 10tägigen Beobachtungszeit errechnet wurde. Die Zeitspanne von 10 Tagen genügt, um die Schwankungen, die normalerweise an den einzelnen Tagen vorhanden sind, vollständig auszugleichen. Die Unterschiede zwischen den Durchschnitten aus je 10 Tagen sind unter normalen Verhältnissen so gering, (1—3 mg), daß sie praktisch keine Rolle spielen; zudem liegen sie innerhalb der Fehlergrenze der quantitativen Urobilinbestimmung.

Zu der bei verschiedenen Versuchen gleichzeitig vorgenommenen Untersuchung des Blutes auf Zeichen vermehrter Regeneration wurde die von

---

1) Adler, Arch. f. klin. Med. Bd. 138, S. 309 und Adler und Schubert, Bioch. Zeitschr. 1923, Bd. 134.

2) Opitz und Brehme, Klin. Woch. 1923, Nr. 26.

Morawitz[1]) angegebene Methode der Sauerstoffzehrung angewandt. Sie beruht auf der Tatsache, daß junge, erst aus dem Knochenmark in die Blutbahn eingeschwemmte Erythrocythen noch einen eigenen Stoffwechsel besitzen, der durch den Verbrauch von Sauerstoff nachgewiesen werden kann.

Die Ausführung besteht im wesentlichen darin, daß steril entnommenes, defibriniertes Blut maximal mit O_2 gesättigt wird, in einem Teil dieses Blutes eine O_2-Bestimmung ausgeführt, ein anderer Teil unter vollkommenem Luftabschluß steril auf die Dauer von 5 Stunden in den Thermostaten gebracht wird. Nach Ablauf dieser Zeit wird der nunmehr noch vorhandene Sauerstoff bestimmt. Die Differenz zwischen dem ursprünglichen O_2-Gehalt und dem nach 5 Stunden festgestellten ergibt die »Sauerstoffzehrung«, die normal beim Menschen etwa 2—4 Vol. %, beim Hund 8 bis 12 Vol. % beträgt. In den Versuchsergebnissen ist der Wert der Sauerstoffzehrung in reduzierten relativen Werten angegeben, d. h. der auf die Lebensvorgänge der weißen Blutkörperchen zu beziehende Sauerstoffverbrauch ist bereits in Abzug gebracht.

Die Bestimmung des Sauerstoffes wurde mit dem van Slykeschen Blutgasanalysenapparat in 1 ccm Blut ausgeführt.

Versuchsergebnisse.

1. Intravitale Hämolyse und Urobilinausscheidung.

Zunächst galt es durch eine möglichst einfache Versuchsanordnung festzustellen, ob Blutuntergang und Urobilinausscheidung in einem direkten Parallelismus stehen. In Versuch 1 wurde in einer 10tägigen Vorperiode die normale tägliche Urobilinausscheidung ermittelt, hierauf durch Injektion von 0,02 Phenylhydrazin subkutan eine intravitale Hämolyse erzeugt und als die Wirkung dieser ersten Injektion im Abklingen war, eine doppelte (0,04) Phenylhydrazindosis gegeben.

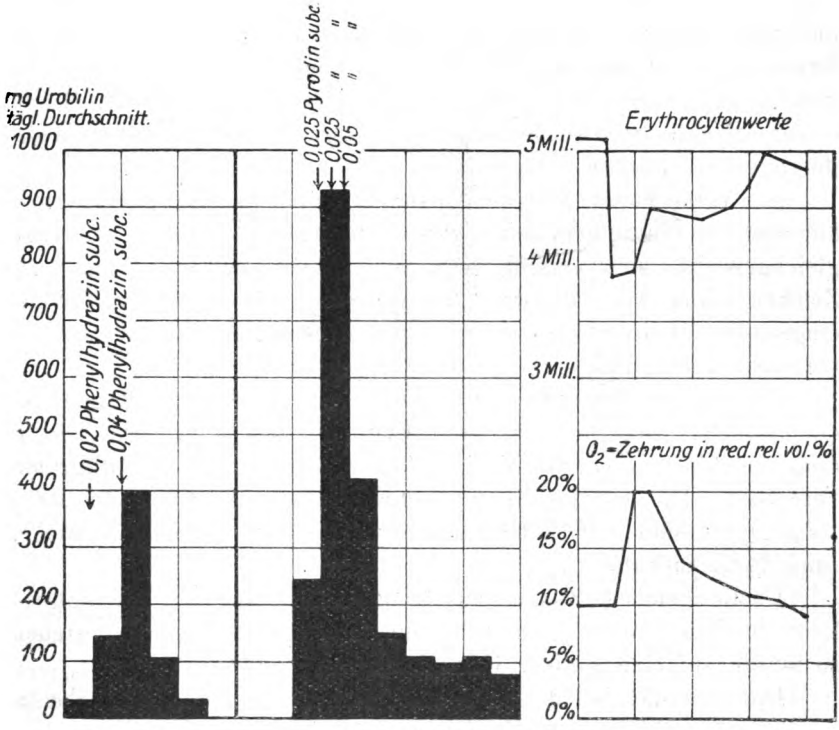
Nach der ersten Injektion erfolgte ein Anstieg der täglichen durchschnittlichen Urobilinausscheidung auf das nahezu fünffache, nach der zweiten Injektion auf über das zehnfache des Ausgangswertes. Etwa 14 Tage nach der zweiten Injektion hatte der Hund sich wieder erholt, die Urobilinausscheidung war wieder auf dem Ausgangswert angelangt.

Versuch 2 hatte das gleiche Ergebnis. Die Versuchsanordnung war im Prinzip die gleiche wie im Versuch 1, nur wurde hier während der ganzen Versuchsdauer das Blutbild genau verfolgt und mit der Methode der Sauerstoffzehrung die Blutregeneration in ihrem Verhältnis zur Urobilinausscheidungskurve festgestellt. Die in der Kurve

1) Morawitz und Itami, D. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 100.

aufgeführten Säulen bedeuten die durchschnittliche tägliche Urobilinausscheidung aus Perioden von je 10 Tagen.

Die Kurve der O_2-Zehrung hat einen der Urobilinausscheidung direkt parallelen Verlauf. Zeitlich etwas nachhinkend dementsprechend, daß nach der experimentellen Blutdestruktion die Urobilinausscheidung steigt und erst im Anschluß daran die Blutregeneration einsetzt und nachweisbar wird. Daß die Erythrocytenwerte den genau ent-



Versuch 1. Versuch 2 (in Perioden von je 10 Tagen).

gegengesetzten Verlauf haben ist ja selbstverständlich. (Die Kurven für die O_2-Zehrung und die Erythrocytenzahlen wurden wegen der Platzersparnis nicht über, sondern neben die Urobilinkurve gesetzt.)

Die Verfolgung der Urobilinausscheidung während der Regenerationszeit zeitigte hier noch ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis: die Urobilinausscheidung bleibt dauernd unter dem normalen Ausgangswert. Man gewinnt unmittelbar den Eindruck, daß der Organismus bestrebt ist nach dem vorausgegangenen Farbstoffverlust

infolge der Hämolyse mit seinem Pigment zu »sparen«, ein Befund, der zur Beurteilung des gesamten Pigmentstoffwechsels vielleicht von Bedeutung ist und auf den hier schon kurz hingewiesen sei.

2. Quantitative Beziehungen zwischen Hämoglobin und Urobilin.

Hatten die oben beschriebenen Versuche ergeben, daß intravitale Hämolyse die Urobilinausscheidung erhöht, so konnten daraus noch keine quantitativen Rückschlüsse gezogen werden. Um aus der Menge des ausgeschiedenen Urobilins auf das Maß des physiologischen und pathologischen Blutabbaues schließen zu können, mußte erst der Beweis erbracht werden, daß Hämoglobin sich entsprechend der chemischen Zusammensetzung quantitav als Urobilin fassen läßt. Hierzu waren direkte Stoffwechselversuche nötig, die in folgender Weise durchgeführt wurden:

Ein Versuchstier, von dem man auf Grund der in der Vorperiode angestellten Blutuntersuchung annehmen konnte, daß es im »Blutgleichgewicht« sich befand, d. h. weder anämisch war noch sonst Zeichen inkonstanter Blutwerte aufwies, wurde in der üblichen Weise eingestellt. Dann wurde ihm eine genau bemessene Menge Lackblut von bekanntem Hämoglobingehalt intraperitoneal injiziert.

Das Lackblut wurde durch Gefrieren und Wiederauftauen von defibriniertem Blut hergestellt, das Stroma abzentrifugiert. Die in dem Lackblut enthaltene Menge Hämoglobin wurde in Milligramm berechnet. Die weitere Umrechnung geschah wie folgt: In 100 g Hämoglobin sind 4,47% Hämatin enthalten; aus Hämatin entstehen rund 94% Bilirubin.

Da die chemische Zusammensetzung der Urobiline nach H. Fischer[1]) keine einheitliche ist, dem Bilirubin-Urobilinogen aber nahestehen, so wurde auf eine weitere Umrechnung verzichtet.

Der Gedanke bei diesen Versuchen war: geht das sämtliche injizierte Hämoglobin in Gallenfarbstoff über und wird dieser weiterhin in Urobilin umgewandelt, so mußte eine Mehrausscheidung von Urobilin erfolgen, die in ihrer Größe etwa der errechneten Gallenfarbstoffmenge entsprach.

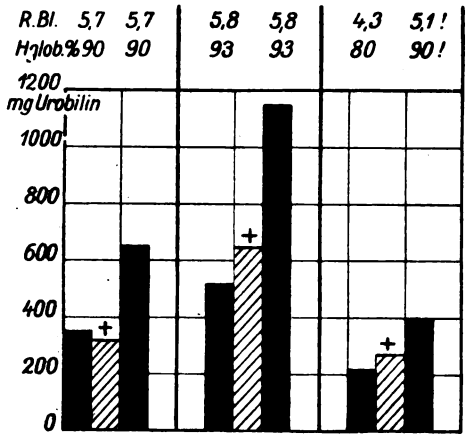
Die folgenden Kurven zeigen das Ergebnis dieser Versuche.

In den Versuchen 3 und 4 entsprach die ausgeschiedene Farbstoffmenge dem Farbstoffwert des injizierten Lackblutes ziemlich genau. Die geringfügige Differenz — in beiden Fällen 20 mg — liegt in der Fehlergrenze. Der Blutbefund blieb in beiden Fällen durchaus un-

1) H. Fischer, Ergebn. d. Physiol. 1915, Bd. 15.

verändert, was wohl dahin aufgefaßt werden muß, daß die Injektion des Blutfarbstoffes keine Änderung in dem für die beiden Tiere normalen Blutumsatz hervorgerufen hatte. Diese Feststellung ist wichtig, wie der Versuch 5 zeigt. Hier wurde genau wie oben verfahren, aber an einem von vornherein anämischen Hund, bei dem also »Blutgleichgewicht« nicht vorhanden war.

Das Tier retinierte etwa ein Drittel des injizierten Farbstoffes, verbesserte aber dabei sein Blutbild von 4,3 Millionen Erythrocyten



Versuch 3. Versuch 4. Versuch 5.

\+ Lackblutfarbstoff intraperitoneal.

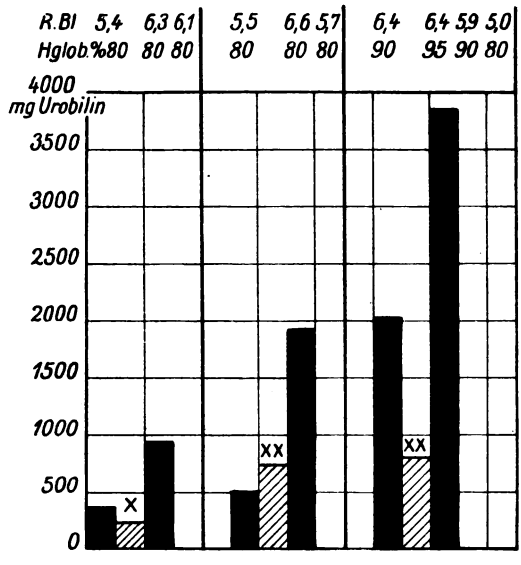
	Versuch 3	Versuch 4	Versuch 5 (anämischer Hund)
Gesamtausscheidung nach Injektion	650 mg	1150 mg	400 mg
Normal wäre gewesen	350 »	520 »	220 »
Mehrausscheidung	300 mg	630 mg	180 mg
Injizierte Farbstoffmenge	320 »	650 »	270 »
Differenz	20 mg	20 mg	retiniert 90 mg

und 80% Hämoglin auf 5,1 Millionen Erythrocyten und 90% Hämoglobin.

Der Versuch beweist, daß dann, wenn ein Farbstoffbedarf im Organismus vorhanden ist, ein Teil des injizierten Farbstoffes retiniert wird, um diesen Bedarf zu decken. Ob dabei die Injektion von Blutfarbstoff lediglich die Mittel zum Aufbau liefert oder gleichzeitig als Reiz zur Neubildung wirkt, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden. Beides scheint eine Rolle zu spielen.

In dieser Richtung spricht vielleicht Versuch 6.

Hier beantwortete das Tier die Injektion mit einer ganz übermäßigen Farbstoffausscheidung. Die Mehrausscheidung betrug fast das doppelte der injizierten Menge. Trotzdem stieg die Erythrocytenzahl um fast 1 Million an, während der Hämoglobinwert unverändert blieb. Man muß hier also eine Reizwirkung des injizierten Lackblutes teils auf die Blutneubildung, teils auf den Blutabbau annehmen, der sich dementsprechend in einer starken Erhöhung des



Versuch 6. Versuch 7. Versuch 8.

× Lackblutfarbstoff intraperitoneal. ×× Zitratblutfarbstoff intraperitoneal.

	Versuch 6	Versuch 7	Versuch 8
Gesamtausscheidung nach Injektion	935 mg	1920 mg	3860 mg
Normal wäre gewesen	370 »	500 »	2030 »
Mehrausscheidung	565 mg	1420 mg	1830 mg
Injizierte Farbstoffmenge	245 »	740 »	800 »
Zu viel ausgeschieden	320 mg	680 mg	1030 mg

Gesamtblutumsatzes äußerte. Zudem war hier bei dem Tier nach der Injektion eine Hämoglobinurie aufgetreten, so daß wohl auch daraus geschlossen werden muß, daß durch die Farbstoffinjektion eine Allgemeinschädigung hervorgerufen wurde, die den Versuch zu eindeutiger Verwertung ungeeignet macht.

Besonders deutlich trat die Reizwirkung auf den Blutumsatz in Versuchen zutage, in denen anstatt des Lackblutes Zitratblut intraperitoneal injiziert wurde (Versuch 7 und 8).

In diesen Versuchen übersteigt die Urobilinausscheidung weit den Farbstoffwert des injizierten Blutes. Aber auch hier ist zu beobachten, daß trotz dieser vermehrten Pigmentausscheidung die Erythrocytenzahl steigt, während die Hämoglobinwerte unverändert bleiben oder nur einen geringen Anstieg aufweisen, der aber in keinem Verhältnis zum Erythrocytenzuwachs steht. Im weiteren Verlauf des Versuchs 7 sinken die Blutwerte sogar unter den Ausgangswert nach einem vorübergehendem Anstieg.

Die Gegenüberstellung der Lackblut- und Zitratblutversuche zeigt, wie wichtig das Vorhandensein und Erhaltenbleiben des »Blutgleichgewichtes« für das Gelingen des Pigmentstoffwechselversuches ist.

Es galt nun noch die Urobilinausscheidung auch nach der negativen Seite zu verfolgen. Die Versuchsanordnung war folgende:

In Versuch 9 wurden dem Versuchstier durch Aderlaß 170 ccm Blut entnommen. Dies entsprach einem Farbstoffverlust von 1060 mg Hämatin gleich etwa 1020 mg Bilirubin.

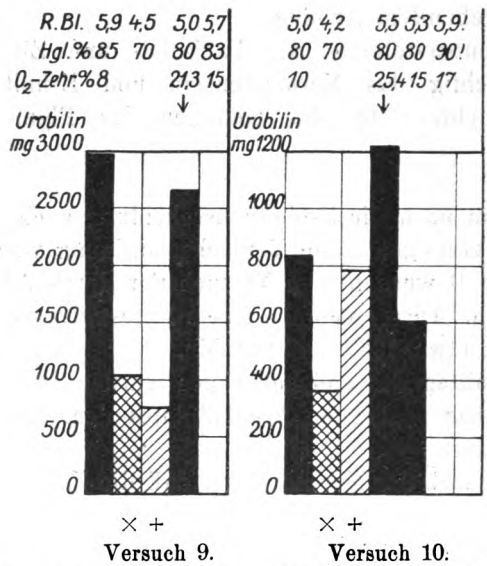
Am Nachmittag des gleichen Tages wurden 125 ccm dieses mit Zitrat ungerinnbar gemachten Aderlaßblutes dem Tier wieder intraperitoneal injiziert.

Nun zeigte sich das Merkwürdige, daß die Farbstoffausscheidung in der folgenden Zeit nicht nur nicht anstieg, sondern unter dem vorherigen normalen Durchschnittswert blieb. Es wurde also nicht nur das gesamte intraperitoneal injizierte Blut zum Wiederaufbau verwendet und deshalb auch der darin enthaltene Farbstoff retiniert, sondern darüber hinaus trat sozusagen ein »Sparen« des Organismus mit Farbstoff ein und zwar um einen Betrag, der nahezu der Differenz zwischen der durch Aderlaß entnommenen und der durch intraperitoneale Injektion wieder zugeführten Farbstoffmenge entsprach. Erst dann erreichte die Urobilinausscheidung wieder ihren normalen Ausgangswert.

Die Regeneration der roten Blutkörperchen verlief in diesem Fall sehr rasch. Schon nach 10 Tagen waren die Blutwerte fast wieder auf ihrem Ausgangswert. Die gleichzeitig verfolgte O_2-Zehrung des Blutes stieg von 8 rel. red. Vol.% auf 21,3%, um dann langsam wieder zu sinken.

Versuch 10, bei dem nach dem Aderlaß eine bestimmte Menge defibrinierten Blutes, die in ihrem Farbstoffwert den Aderlaß etwa um das Doppelte überstieg, injiziert wurde, zeitigte ein ähnliches Ergebnis. Die Mehrausscheidung betrug annähernd die Differenz zwi-

schen Farbstoff im Aderlaßblut und Farbstoffwert des injizierten defibrinierten Blutes. In geringem Maße trat hier die in den Versuchen 7 und 8 schon beobachtete Reizwirkung zutage, was an der Steigerung der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte zu erkennen ist. Auch hat die O_2-Zehrung am Schluß der Versuchszeit den Ausgangswert noch nicht ganz erreicht.



Versuch 9. Versuch 10.

× Farbstoffentzug durch Aderlaß. + Farbstoffzufuhr durch Injektion (intraperitoneal).

	Versuch 9	Versuch 10	
Farbstoffentzug durch Aderlaß	1020 mg		360 mg
Farbstoffzufuhr intraperitoneal	750 »		790 »
Differenz	270 mg		430 mg
Gesamtausscheidung	2660 »		1220 »
Normal wäre gewesen	2980 »		840 »
»Einsparung«	320 mg	Mehrausscheidung	380 mg

Besprechung der Versuchsergebnisse und Schlußfolgerungen.

Die Versuche haben eindeutig ergeben, daß einerseits die Größe der Urobilinausscheidung direkt abhängig ist vom Blutabbau (Versuch 1 und 2). Andererseits konnte in mehreren Versuchen der Hämoglobinumsatz quantitativ als Urobilin verfolgt werden (Versuch 3, 4, 9, 10).

Diese beiden Feststellungen sprechen durchaus gegen die Whipplesche Auffassung einer doppelten Herkunftsmöglichkeit des Bilirubins.

Bestünde diese zu Recht, so müßte man getrennt vom Hämoglobin-Bilirubinstoffwechsel und von diesem absolut unabhängig einen zweiten Stoffwechselkreis, der sich auf nicht vom Hämoglobin stammendes Gallenpigment bezieht, annehmen, der während der geschilderten Versuche sich vollständig im Gleichgewicht hätte befinden müssen, so daß eben nur der im Hämoglobinstoffwechsel gesetzte Ausschlag zum Vorschein kam. Eine derartige Annahme ist wohl höchst unwahrscheinlich.

Eher könnten die Versuche 6, 7 und 8 im Sinne einer »Pigmentmobilisation« sprechen. Eine andere Erklärung erscheint mir aber richtiger: daß in diesen Versuchen eine Störung des Blutgleichgewichtes vorlag, geht aus den Schwankungen der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte hervor. Aus der einseitigen Steigerung der Erythrocytenzahlen darf mit Sicherheit geschlossen werden, daß die Blutbildungsstätten in den Kreis der Störung einbezogen waren. Das allein genügt aber nicht zur Erklärung. Es mußte hier offenbar noch ein Faktor mitwirken, der direkt den Blutabbau im Sinne einer Steigerung beeinflußte. Das nächstliegende ist wohl anzunehmen, daß bei der durch die intraperitoneale Blutinjektion veranlaßten notwendigen Verarbeitung des zugeführten Hämoglobins auch noch ein Teil des Blutes der Versuchstiere in den Abbau mit hineingerissen wurde. In Versuch 7 und 8 war die injizierte Farbstoffmenge sehr groß gegenüber Versuch 3 und 4. Vielleicht gab dies den Anstoß zu einer über den einfachen Abbau dieses injizierten Hämoglobins hinausgehenden Steigerung der physiologischen Hämolyse. Es ist sehr wohl denkbar, daß eine gewisse Farbstoffmenge vom gesunden Organismus ohne Störung im Blutgewicht erledigt werden kann, daß aber bei Überschreitung einer nicht näher bekannten, vielleicht auch individuell vevschiedenen oberen Grenze die geschilderte Nebenwirkung eintritt und damit der quantitative Ablauf unmöglich wird.

Umgekehrt zeigt gerade die Beobachtung, daß nach Farbstoffverlusten eine Pigment-»Einsparung« erfolgt, die in dem einen Versuch mit Aderlaß sogar annähernd zahlenmäßig sich verfolgen läßt, ferner, daß das anämische Tier einen Teil des injizierten Farbstoffes retiniert, um sein Blutbild aufzubauen, daß die Regulation zwischen Pigmenteinfuhr und Pigmentausfuhr außerordentlich fein ist.

Man möchte daraus den Schluß ziehen, daß die Urobilinausscheidung einen direkten Maßstab für den physiologischen und pathologischen Blutumsatz im Sinne Eppingers darstellt. Das ist aber doch nur bedingt der Fall. Die Beobachtung, daß der Organismus unter Umständen spart mit seinem Farbstoff, daß die Urobilinaus-

scheidung unter die Norm sinkt, kann unmöglich dahin gedeutet werden, daß in solchem Fall die roten Blutkörperchen eine größere Lebensdauer als sonst haben. Man muß doch wohl annehmen, daß hier die Endprodukte der nach normaler Lebensdauer abgebauten roten Blutkörperchen sofort wieder verwendet werden bzw. vielleicht hier die vielumstrittene »Rückresorption von Gallenpigmenten« aus dem Darm in größerem Umfange einsetzt, während sie normal wohl nur geringfügig ist; mit anderen Worten, die Rückresorption richtet sich nach dem jeweiligen Bedarf an Farbstoff im Organismus und ist während anämischer Zustände mit den Bestreben der Regeneration höher, im Normalzustand wahrscheinlich — wenn überhaupt — kaum nennenswert vorhanden.

Versuche, die für eine Rückresorption angeführt werden, sind, soweit ich aus der Literatur sehe, alle unter »farbstoffentziehenden« Bedingungen (z. B. Gallenfistel) gemacht, es lag also der erwähnte Fall des Farbstoffbedarfs vor. Dafür, daß unter physiologischen Verhältnissen eine Rückresorption größeren Umfanges nicht statthat, spricht vielleicht auch, daß mit Verbesserung der quantitativen Farbstoffbestimmungsmethoden sich die Werte für Gallenfarbstoff und Urobilin immer mehr nähern: so findet Eppinger beim Menschen eine tägliche Bilirubinmenge von 300—490 mg, Adler für Urobilin 200—400 mg. Ich fand an einem gesunden Studenten 460 mg täglichen Durchschnitt. Für den Hund finden Brugsch und Retzlaff pro Kilogramm Körpergewicht in 24 Stunden 7—30 mg Bilirubin, ich fand 10—30 mg Urobilin.

Daraus geht ohne weiteres hervor, daß die Urobilinausscheidung nur dann ihren vollen Wert für die Frage des augenblicklichen Blutumsatzes hat, wenn man gleichzeitig das Verhalten des Blutes mit allen zur Verfügung stehenden Methoden — in die erste Linie möchte ich die Verfolgung der Regenerationstätigkeit mit Hilfe der O_2-Zehrung stellen — genau beobachtet. Nur aus dieser Gegenüberstellung können Schlüsse auf die tatsächlichen Vorgänge im Organismus hinsichtlich seines Blutumsatzes gezogen werden. Daß dabei nach Möglichkeit alle Faktoren, die eine ändernde Einwirkung auf die Urobilinausscheidung und den Blutumsatz haben, während der Untersuchungszeit auszuschließen sind, ist selbstverständlich. Andererseits glaube ich, daß damit ein zuverlässiger Weg gegeben ist, in die Vorgänge bei den verschiedenen Formen von Anämien Einblick zu gewinnen und im Einzelfall sowohl diagnostisch als prognostisch Schlüsse ziehen zu können.

Zusammenfassung.

In einer Reihe von Versuchen an Hunden wird die Abhängigkeit der Urobilinausscheidung im Kot und Urin vom Hämoglobinabbau experimentell festgestellt.

Es gelingt in mehreren »Pigmentstoffwechsel«-Versuchen Hämoglobin quantitativ nach chemischer Umrechnung als Urobilin zu verfolgen.

Nach experimentell erzeugten Hämoglobinverlusten sinkt die Urobilinausscheidung unter den normalen Ausgangswert: der Organismus »spart«.

Das anämische Tier retiniert injiziertes Hämoglobin und baut sein Blutbild auf.

Auf Grund der Versuchsergebnisse wird die Whipplesche Ansicht von der doppelten Herkunftsmöglichkeit des Bilirubin-Urobilins als unwahrscheinlich abgelehnt.

Die Verfolgung der Urobilinausscheidung allein ist zur Beurteilung des Blutumsatzes nicht ohne Einschränkung geeignet, dagegen ist die Kombination mit genauester Verfolgung des Blutbildes und vor allem dem Verhalten der Regenerationstätigkeit im Blute mit Hilfe der Methode der Sauerstoffzehrung ein zuverlässiger Weg sich ein richtiges Bild vom jeweiligen Blutumsatz zu bilden.

Ob diese Schlußfolgerungen durchweg auch unter pathologischen Bedingungen (perniziöse Anämie, hämolytischer Ikterus) Geltung haben, ob sich dort vielleicht noch andere Faktoren einschieben, müßte noch festgestellt werden.

XXIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Chemisch-physikalische Untersuchungen zur Theorie der Narkose.

Von

M. Cloetta und H. Thomann.

(Mit 2 Kurven und 1 Schema.)

(Eingegangen am 18. VI. 1924.)

In einer Reihe früherer Untersuchungen aus dem hiesigen Institut[1]) war der Verteilungsmodus von Hypnotika und Narkotika zwischen Blut und Gewebe studiert worden. Es hatten sich dabei gewisse analytische Daten ergeben, die uns eine quantitativ-dynamische Betrachtung der Narkose gestatten und zugleich einen Beitrag lieferten zur Beurteilung der Lipoidtheorie der Narkose. Mit diesen für die Erklärung der Narkose absolut notwendigen quantitativen Vorarbeiten sind wir aber doch nicht über die rein dynamische Betrachtung der Massenverteilung hinausgekommen. Die mit dem Eindringen der Narkotika in das Blut und die Gewebe verbundenen Veränderungen, welche ihrerseits dann die Funktionsstörung bedingen, sind uns immer noch unklar. Wir haben deshalb systematisch untersucht, welche physikalisch-chemischen Veränderungen am Blutplasma während der Narkose sich eventuell zeigen, in der Hoffnung, daraus weitere Hinweise auf die Biologie der Narkose zu gewinnen. Obwohl das Plasma in technischer Hinsicht gewisse Schwierigkeiten gegenüber dem Serum aufweist, haben wir doch jenes gewählt, weil es das empfindlichere Substrat darstellt, so daß man hoffen durfte, hier vielleicht Ausschlägen zu begegnen, welche im Serum sich verwischen. Systematische Untersuchungen dieser Art in Bezug auf die Narkose haben wir keine in der Literatur gefunden. Nur Mahnert[2]) berichtet, daß während der

1) Gensler, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 77 und 79. T. Alday Redonnet, Ebenda Bd. 84. E. Leuze, Ebenda Bd. 95.

2) Mahnert, Zeitschr. f. phys. Chemie 1920, Bd. 110, S. 1.

Narkose der Eiweißgehalt des Serums absinke. Was an Einzelheiten sich findet, ist bei Winterstein[1]) nachzusehen; seither hat Siebeck[2]) festgestellt, daß unter dem Einfluß indifferenter Narkotika der Austritt von Cl aus den roten Blutkörperchen in reversibler Weise gehemmt werde und zwar bei Dosen, welche die Oberflächenspannung herabsetzen und die O_2-Atmung einschränken. —

Wir gehen über zur Beschreibung unserer Versuche, wobei wir folgendes vorausschicken: Alle Blutplasmaproben wurden ausschließlich aus Capillarblut gewonnen, welches dem hyperämisierten Ohrlappen des Hundes entnommen wurde. Aus dem rasierten und gut gereinigten Ohr tropfte das Blut in einen glatt abgeschliffenen Meßzylinder von 8,5 ccm Inhalt. Derselbe wurde mit 1,5 ccm isotonischer 3,55% Natriumzitrat- oder 3,15% Ammonzitratlösung beschickt und dann glatt mit Blut aufgefüllt; der Inhalt wurde in Zentrifugiergläser gegossen, mit Gummipfropfen dicht verschlossen und nach 20 Minuten Zentrifugieren das Plasma abgehebert. Die verwendeten Glasgefäße waren zur Sicherheit noch paraffiniert. Zuerst haben wir versucht festzustellen, ob Veränderungen physikalischer Art am Blutplasma während der Narkose eintreten. Es wurde jeweils das Normalplasma, entnommen unmittelbar vor dem Versuch, verglichen mit dem Narkoseplasma. Die Hunde befanden sich stets in nüchternem Zustand. Die Dosen der Narkotika waren so gewählt, daß annähernd die gleiche Schlaftiefe erzielt wurde.

Bestimmung der Oberflächenspannung, des spezifischen Gewichtes, des Brechungskoeffizienten n_D, der Viskosität und der Kolloid-Stabilität des Plasmas.

Bei der Bestimmung der Oberflächenspannung handelte es sich darum, eine Methode zur Hand zu haben, die ein rasches und einfaches Arbeiten erlaubt; es lag vorderhand mit Rücksicht auf die Verdunstungsgefahr (speziell beim Ätherplasma) am nächsten, die Messung der Steighöhe in Kapillaren zur Berechnung zu verwenden, die neben der Bestimmung der Tropfenzahl zu diesem Zwecke am meisten verwendet wird, doch mußten wir uns nach längeren Versuchen, diese Methodik zu einer für uns brauchbaren auszugestalten, überzeugen, daß es nicht möglich war, auf diesem Wege zum Ziel zu kommen, da die erhaltenen Werte erstens schwankend und außerdem z. T. bestimmt unrichtig waren. Es zeigte sich bei der Ablesung der Steighöhe mittels Fernrohr vor allem, daß sich der Meniskus der

1) Die Narkose, Jul. Springer, Berlin 1919.
2) Siebeck, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 93.

Flüssigkeit im Kapillarrohr nicht auf eine beistimmte Höhe ein für allemal einstellte und so eine einwandfreie Ablesung gestattete, sondern im Anfang des Versuches anstieg, um nachher wieder beträchtlich zu sinken. Traube[1]) u. a. haben allerdings schon auf diese Unzulänglichkeiten bei der Messung von kolloidalen Systemen aufmerksam gemacht.

Wir griffen daher zum Stalagmometer der Traubeschen Form[2]), allerdings unter Bevorzugung der Tropfengewichtsbestimmung, da uns das zu untersuchende Material nur in beschränkter Menge zur Verfügung stand (etwa 4—4½ ccm Plasma) und es sich als vorteilhaft erwies, nur eine kleinere Anzahl von Tropfen zu einer Messung zu verwenden. Beim Arbeiten mit Plasma aus Äthernarkose z. B. ist dieses Vorgehen leicht zu begründen: Man hat danach zu trachten, die Oberfläche der Flüssigkeit wegen der Verdunstungsgefahr nur möglichst kurze Zeit mit der freien Luft in Berührung zu lassen. Ferner zeigte es sich, daß das Plasma, besonders wenn es nicht sofort nach dem Zentrifugieren verarbeitet wird — in unserm Falle geschah dies jedoch ausnahmslos — bisweilen dazu neigt, sich bei der Tropfenbildung nicht glatt abzulösen, sondern etwa von der an der Abtropffläche immer hängen bleibenden Flüssigkeit, infolge geringer (Fibrin-)Fadenbildung etwas mitzureißen; war dies der Fall, so mußte natürlich die Bestimmung von vornherein verworfen werden. Aus denselben Gründen berücksichtigen wir auch nicht näher die Angaben von Harkins und Brown[3]), die äußerst genaue Messungen von verschiedenen Substanzen vornahmen und den Tropfen bis zu 30 Minuten Zeit zur Ablösung gaben, was natürlich nachher Korrekturen wegen Verdunstung nötig machte. Die Beschreibung einer Messung kann wohl den vorgeschlagenen Weg am besten veranschaulichen.

Am obern Ende des Stalagmometers vom Durchmesser $2r = 0{,}757$ cm waren zwei durch gute Gummischläuche verbundene Glashähne hintereinander befestigt, die zur Regulierung der Abtropfzeit dienten und so eingestellt wurden, daß nur ein schwacher Luftstrom durchfliesen konnte. Der äußere Hahn war am freien Ende überdies zur mäßig weiten Kapillare ausgezogen, wodurch man mittels

1) Zeitschr. f. physikal. chem. Biologie 1914, Bd. 1, S. 489. Bernstein, Pflügers Arch. 1908, Bd. 122, S. 163. B. Kobler, Ebenda 1908, Bd. 125, S. 13.

2) Vgl. Houben-Weyl, Die Methoden der organ. Chemie Bd. 1, S. 277. Verlag von G. Thieme, Leipzig 1921.

3) Journ. Americ. Chem. Soc. 1919, Bd. 1, S. 499 ff., sowie Journ. Chem. Soc. London Bd. 121, S. 887 ff. (Bircumshaw).

des leicht aufgelegten rechten Zeigefingers bewirken konnte, daß der austretende Tropfen sich zu Beginn schneller bildete und erst zum Schluß durch stärkeres Aufdrücken des Fingers das Ausfließen sich zweckdienlich verlangsamte. Auf diese Weise war es möglich, die Abflußzeit, trotz langsamer Loslösung des Tropfens, relativ kurz zu halten. Es wurden so 80—100 Tropfen in 8—10 Serien in Wägegläschen mit eingeschliffenem Glasdeckel abgezählt, gewogen und das Durchschnittsgewicht des einzelnen Tropfens bestimmt. Unter der Bedingung, daß jeder Tropfen sich einwandfrei ablöste, erhielten wir sehr gleichmäßige Resultate, wie das folgende Beispiel zeigt:

Gewicht eines Tropfens Zitratplasma vom Hund:

$0{,}1113_6$, $0{,}1117_4$, $0{,}1118_1$, $0{,}1117_8$, $0{,}1108_8$, $d = 0{,}1115_1$ g.

Die relative Genauigkeit dieses Verfahrens läßt sich bei sorgfältigem Arbeiten sehr hoch gestalten, wie diesbezügliche Versuche an Serum ergeben haben; sie ist sicherlich für unsere Zwecke genügend, besonders, da Messungen nach diesem Vorgehen von Wasser, Benzol, Alkohol, Glyzerin, Serum u. a. mit den in der Literatur angegebenen Werten gut übereinstimmten. Besondere Versuche haben auch ergeben, daß die Verdünnung von Serum mit isotonischer Salzlösung in den angewandten Mengenverhältnissen keinen störenden Fehler bedingt. Dabei besteht natürlich die Voraussetzung, daß nicht nur das Stalagmometer an seiner Abtropffläche peinlich sauber gehalten wird, sondern daß auch die Temperatur nicht in zu großen Intervallen schwankt. Die Berechnung der Oberflächenspannung geschah nach Kohlrausch[1]).

Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes erfolgte durch Auswägen des Plasmas in einem Pyknometer zu 2 ccm; die Feststellung des Brechungskoeffizienten n_D mit einem Refraktometer Abbéscher Konstruktion; zur Ermittlung der Viskosität diente ein Viskosimeter nach Hess.

Die im folgenden angegebenen Werte für alle gesuchten Größen gelten, wo nichts besonderes bemerkt ist, für Zitratplasma der oben beschriebenen Zusammensetzung. Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Oberflächenspannung des Plasmas gegenüber der des Serums merklich erhöht ist. Dafür ist wohl das im Plasma noch erhaltene Fibrinogen verantwortlich, wie dies auch Iscovesco[2]) wahrscheinlich macht; die Werte für Serum erwiesen sich normal, ebenfalls ähnlich

1) Kohlrausch-Scholl, Kleiner Leitfaden der praktischen Physik. S. 119. B. G. Teubner, Leipzig und Berlin 1919.

2) C. R. soc. biol. 1911, Bd. 70, S. 66.

denen Iscovescos. Auch das Oxalatplasma, das wir anfänglich zu diesen Messungen gebrauchten, zeigte ähnliche Verhältnisse, wir verließen jedoch diese letztere Methode wieder, da nach der Bestimmung der Oberflächenspannung das gleiche Plasma noch auf seinen Gehalt an Calcium untersucht wurde, wofür natürlich Oxalatplasma nicht mehr zu verwenden war. Zwecks Ermittlung von Viskosität und Brechung wurde jeweilen die hierfür notwendige Menge Plasma von Anfang an bei Seite gestellt.

Wie die in der folgenden Tabelle niedergelegten Daten zeigen, tritt eine gewisse, allerdings nicht sehr bedeutende Herabsetzung der Oberflächenspannung des Narkoseplasmas gegenüber dem Normalplasma ziemlich deutlich in die Erscheinung. Am ausgesprochensten ist sie bei Verwendung von Alkohol oder Äther zur Erzielung der Narkose; aber auch das zu sehr vielen Versuchen verwendete »Somnifen« (Diäthylaminsalz der Isopropylpropenylbarbitursäure) zeigt ebenso eine gewisse Tendenz zur Senkung. Die Differenz ist freilich in keinem Fall eine sehr große, sie bleibt bisweilen sogar in der Nähe der Fehlergrenze, doch ist bei jedem der angewandten Narkotika eine gewisse Neigung zur Senkung bei der Narkose erkennbar. Auch bei Kontrollversuchen mit Oxalatplasma ergab sich eine gleichsinnige Veränderung der Oberflächenspannung, wie folgende Zusammenstellung zeigt (Tabelle 1):

Tabelle 1.

Beobachtungen über das Verhalten der Oberflächenspannung (CGS. Einheiten Dynen pro cm) im Normalzustand und während verschiedener Narkosen am Blutplasma des Hundes. Ox. = 4 Tropfen gesättigter Lösung von Ammonoxalat, Zi. = Zitratplasma der im Textteil angegebenen Konzentration.

Narkotikum	Normalzustand	Narkose	Spez. Gewicht normal	Spez. Gewicht Narkose	Bemerkungen
Chloralhydrat 0,5 g pro 1 kg Ox.	74,9	74,9	1,023	1,021	—
Idem Ox.	76,32	75,7	1,023	1,023	—
» »	76,8[1])	74,46[2])	1,025	1,025	1) Nach Erholung.
» Zi.	77,6	76,2	1,020	1,021	2) Kurz nach Einschlaf.
» »	76,8	76,0	1,022	1,023	
Somnifen 0,4 ccm pro 1 kg intravenös Ox.	73,9	72,9	1,022	1,022	—
Idem Ox.	75,24	74,95	1,024	1,024	—
» »	69,85	70,54 (!)	1,021	1,021	—
» Zi.	75,03	75,69 (!)	1,023	1,025	—
» »	76,55	76,2	1,024	1,021	—
» »	77,4	75,64	1,024	1,022	—
» »	76,5	75,5	1,023	1,021	—

Narkotikum	Normal-zustand	Narkose	Spez. Gewicht normal	Spez. Gewicht Narkose	Bemerkungen
Äthernarkose Inhalation					
Ox.	76,4	76,0	1,025	1,024	—
Idem Ox.	77,7	75,7	1,027	1,027	—
» »	76,4	75,54	1,026	1,025	—
» Zi.	75,64	73,94	1,023	1,024	—
» »	76,77	76,04	1,024	1,023	—
» »	75,84	75,43	1,025	1 027	—
Alkohol[3] Ox.	74,95	73,65	1,013	1,012	3) 0,8–0,9% des Körpergewichtes in ccm mit Sonde im Magen, verdünnt mit etwa dem doppelten Volumen 6%iger Gummilösung.
Ox.	74,7	73,5	1,012	1,013	
»	75,64	75,0	1,013	1,013	

Quantitative Versuche, die Verminderung der Oberflächenspannung auf den später beschriebenen Verlust des Narkoseplasmas an Calciumion zurückzuführen, ergaben keine einwandfreien Resultate; immerhin entsprach einem Totalverlust des Calciums im normalen Plasma ein nicht unbedeutender Rückgang der Oberflächenspannung, gemäß den folgenden Zahlen:

	Oberflächen-spannung	Bemerkungen
Zitratplasma vom Stier	73,76	Normal
Idem	72,34	Nach gänzlicher Ausfällung des Ca mit der berechneten Menge Ammonoxalat.
Serum vom Stier	68,51	Normal
Idem	67,2	Nach gänzlicher Ausfällung des Ca mit der berechneten Menge Ammonoxalat.

Brechungsindex und Viskosität wurden ermittelt, um über den Eiweißgehalt des Plasmas Aufschluß zu erhalten, bzw. festzustellen, ob während der Narkose eine Verschiebung des Spiegels der einzelnen Eiweißfraktionen im Blute auftritt.

Unter der Voraussetzung, daß es, innerhalb gewisser Grenzen, erlaubt wäre, die Reißerschen Tabellen zur Berechnung des Eiweißgehaltes von Blutserum aus dem Brechungsindex auch auf das Hunde-

plasma anzuwenden, haben wir längere Versuche angestellt, um aus der Refraktion des Zitratblutplasmas sichere Schlüsse ziehen zu können auf den Effektivgehalt an Eiweißkörpern des unverdünnten Blutplasmas; doch müssen wir die Angaben von O. Nägeli[1]) bestätigen, daß durch den Salzzusatz das Plasma in ganz unbekannter Weise in Bezug auf die Brechung verändert wird. Zwar ändert sich die Refraktion einer reinen Zitratlösung im linearen Verhältnis mit ihrer Konzentration; doch ergeben sich bereits erhebliche Abweichungen von der Geraden, wenn man den Brechungskoeffizienten einer Serumserie bestimmt, deren Anfangsglied in Bezug auf den Eiweißgehalt schon bekannt ist, deren weitere Glieder aber durch Verdünnen mit destilliertem Wasser auf eine berechnete Eiweißkonzentration gebracht werden. In noch erhöhterem Maße aber treten Knicke in der Kurve beim Vermischen von Serum mit Zitratlösung auf, besonders bei stärkerer Verdünnung. Auch unter Berücksichtigung des Eigenbrechungskoeffizienten der Zitratlösung schien es uns angesichts des unregelmäßig knickigen Verlaufs der Kurve nicht wohl angängig, aus derselben bindende Schlußfolgerungen zu ziehen, umsomehr, als die eventuell erwarteten Verschiebungen ja keine besonders großen sein können. Aus allen diesen Gründen haben wir uns darauf beschränkt, jeweilen nur die relative Änderung des Brechungskoeffizienten n_D anzugeben, was auch vollkommen genügt, da es sich bei unsern Versuchen ja ausschließlich um Vergleichswerte zwischen normalem und Narkoseplasma handelt. Auch geht aus der beigefügten Tabelle 2 hervor, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur sehr geringe Änderungen der diesbezüglichen Verhältnisse vorkommen.

Um ferner über eine eventuelle Änderung des Kolloidzustandes der Eiweißkörper im Narkosefall Aufschluß zu erhalten, wurde untersucht, ob bei steigender Temperatur (langsam erwärmtes Doppelwasserbad) die Ausflockung des Zitratplasmas mit isotonischen Salzlösungen eine Verschiebung erleidet. 0,3 ccm Plasma vom Normaltier wurden neben 0,3 ccm Narkoseplasma, vermischt mit je 0,3 ccm der folgenden Salzlösungen, in der oben angegebenen Weise langsam erwärmt.

K_2SO_4 2,54%, KCl 1,08%, KBr 1,73%, KNO_3 1,47%, KJ 2,42%.

Gegenüber dem Verhalten des Zitratplasmas vom Normaltier zeigte sich beim Narkoseplasma kaum eine Änderung; bei 58° trat meist eine geringe Trübung, aber keine Ausflockung auf; bei 70° war noch keine Koagulation festzustellen.

1) O. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. J. Springer, Berlin 1923.

Tabelle 2.

Beobachtungen über das Verhalten des Brechungskoeffizienten n_D und der Viskosität beim Narkose- und Normalzustand am Zitratplasma des Hundes.

Narkotikum	Normalzustand n_D	Narkose n_D	Normalzustand Viskosität	Narkose Viskosität
Chloralhydrat 0,5 g pro kg	$1{,}345_8$	$1{,}344_7$	1,41	1,33
Idem	$1{,}345_6$	$1{,}345_9$	1,38	1,39
Somnifen 0,4 ccm pro kg intravenös	$1{,}348_5$	$1{,}348_0$	1,62	1,63
Idem	$1{,}347_7$	$1{,}345_2$	1,48	1,35
»	$1{,}347_1$	$1{,}345_9$	1,45	1,37
»	$1{,}347_2$	$1{,}347_0$	1,50	1,42
Äthernarkose	$1{,}345_7$	$1{,}345_7$	1,40	1,41
»	$1{,}346_3$	$1{,}346_3$	1,40	1,48
»	$1{,}345_9$	$1{,}346_1$	1,45	1,39
»	$1{,}345_9$	$1{,}346_4$	1,40	1,40

Die im vorstehenden mitgeteilten Versuchsresultate ergeben in Bezug auf die Veränderung der Oberflächenspannung fast durchweg eine leichte Herabsetzung derselben. Diese letztere ist aber eine sehr geringe; sie bezieht sich außerdem nur auf atmosphärische Luft, so daß es sehr schwer hält, einen Schluß zu ziehen, ob dieser Veränderung überhaupt irgend eine Bedeutung für die Entstehung der Narkose zukommt. Wir kennen ja den Haftdruck des betreffenden Narkotikums in den Zellschichten, in welche es aus dem Plasma übertreten sollte, nicht. Nur die Kenntnis dieser allfälligen Differenz könnte uns eine Erklärung geben, ob trotz der sehr geringen Beeinflussung der Oberflächenspannung diese doch genügt, um das Narkotikum vom Plasma in die Hirnsubstanz hinüber zu treiben. Aber auch wenn wir diese Kenntnisse besitzen würden, so wären sie lediglich der mathematische Ausdruck für die Entstehung eines allmählichen Gleichgewichtszustandes in der Verteilung des Narkotikums zwischen Plasma und Nervensubstanz; eine Erklärung für die narkotische Funktionsstörung würden sie uns nicht bringen, es sei denn, man stelle sich auf den nicht bewiesenen Standpunkt, daß die Narkose ausschließlich parallel gehe einer gewissen Konzentration des Narkotikums im Gehirn, entsprechend etwa einer allgemein gültigen Mol.-Vertretung, ohne Rücksicht auf die sonstigen besonderen Eigenschaften der betreffenden Substanz.

Die Prüfung des spezifischen Gewichtes hat keinerlei wesentliche Änderungen im Zustand der Narkose erkennen lassen. Eine Verschiebung in der Zusammensetzung der Eiweißkörper des Plasmas unter dem Einfluß der Narkose läßt sich auch nicht annehmen, insofern sich diese Verschiebung mißt an den Beziehungen von Eiweißgehalt zur Viskosität.

E. Frey[1]) konnte feststellen, daß Zusatz von Alkaloiden zu Serum- oder Hämoglobinlösungen imstande ist, die Stabilität dieser Kolloide gegenüber Temperatursteigerungen zu verändern. Er vermutet, daß solche Änderungen des Dispersionsgrades verschiedener Eiweißsubstanzen durch Gifte imstande seien, einen Teil der Wirkungen, bzw. Nebenwirkungen der betreffenden Substanzen zu erklären. Auch bei der Narkose ist eine derartige Fragestellung möglich. Wir haben uns nicht darauf beschränkt, die Stabilität des Plasmas gegen Hitze zu prüfen, sondern es wurde auch noch der Einfluß verschiedener Elektrolyte untersucht. Wir haben hierzu ausschließlich Salze mit dem Kation K gewählt, als ein dem Plasma fremderes Ion als das Na, und als Anionen SO_4, Cl, Br, NO_3 und J. Durch keinen dieser Zusätze gelang es, eine latente Verminderung der Stabilität der Eiweißkörper manifest zu machen, so daß wir also annehmen müssen, daß die indifferenten Narkotika sich in dieser Hinsicht anders verhalten als die Alkaloide. Es ist dies um so auffallender, als im Gegensatz zu den Alkaloiden, welche sehr rasch aus dem Blut verschwinden, die Narkotika während der ganzen Dauer der Wirkung in erheblicher Menge im Blute vorhanden sind, so daß nach den Untersuchungen von Th. Alday Redonnet[2]) und Leuze[3]) ein dem jeweiligen Narkosezustand proportionales Gleichgewicht in der Verteilung des Narkotikums zwischen Blut und Gehirn besteht. Vielleicht ist dieses physikalisch indifferente Verhalten des Plasmas eine Schutzvorrichtung, um nicht in anderen Organen Nebenwirkungen auszulösen; vielleicht sind unsere Methoden aber auch noch nicht fein genug, um eine doch vorhandene Änderung nachzuweisen.

Bestimmung chemischer Veränderungen.

Schon bei der Mitteilung über die Untersuchungen der Oberflächenspannung wurde erwähnt, daß die Entfernung von Ca aus dem normalen Plasma imstande sei, die Oberflächenspannung desselben

1) E. Frey, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 95, S. 36.
2) Alday Redonnet, Ebenda Bd. 84, S. 339.
3) Leuze, Ebenda Bd. 95, S. 145.

herabzusetzen. Da zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre zur Genüge bewiesen haben, welch große Bedeutung in funktioneller Hinsicht der Verschiebung des Kationengleichgewichtes zukommt, haben wir auch Untersuchungen in dieser Richtung aufgenommen.

Wir versuchten zunächst festzustellen, ob beim Vergiftungszustand der Narkose in Beziehung auf den Calciumspiegel des Blutplasmas ein abweichendes Verhalten gegenüber der Norm zu konstatieren sei, um nachher eventuell zu diesbezüglichen Analysen der Organe überzugehen. Für den speziellen Fall des Plasmas leistete uns die von de Waard[1]) beschriebene, vereinfachte und seither oft verwendete Mikromethode zur Calciumbestimmung im Serum ausgezeichnete Dienste. Schon de Waard selbst hat gezeigt, daß man bei der Verarbeitung bzw. Veraschung des Gesamtblutes sowie beim bloßen Ausfällen des Ca^{++} durch Versetzen des Serums mit Ammonoxalat zu gleichen Resultaten kommt, ein Befund, der auch durch die Angaben von Fränkel[2]) gestützt wird, wonach die Blutkörperchen kein Calcium enthalten[3]). Wir glaubten, die vereinfachte de Waardsche Methode auch unbedenklich auf das Zitratplasma der oben angegebenen Konzentration übertragen zu dürfen, von der Voraussetzung ausgehend, daß eventuell an Eiweiß gebundenes Calcium mitgefällt werde, da das funktionell in Betracht kommende Calcium sich nur in lockerer Bindung mit den Proteinen befinden kann und nach Festlegung des Ca^{++} durch Oxalsäure, infolge Störung des Gleichgewichtes, diesen lockeren Zusammenhang verlasse, um dann ebenfalls als Oxalat im Niederschlag zu erscheinen. Was die Technik anbetrifft, so war sie im großen und ganzen die in der Originalarbeit angegebene, mit dem Unterschied, daß wir jeweilen dem Plasma vor der Zugabe des Oxalates etwas Ammoniumchloridlösung beifügten, um das Magnesium sicher in Lösung zu halten. Die Röhrchen wurden dann an nicht zu warmem Ort mindestens 14 Stunden stehen gelassen und der Niederschlag nach dreimaligem Waschen mit jedesmal frisch bereiteter 1/100 normaler Permanganatlösung titriert. Bezüglich der Genauigkeit der Methode können wir uns den Angaben von de Waard anschließen.

---

1) de Waard, Biochem. Zeitschr. Bd. 97, S. 176.

2) Deskriptive Biochemie, S. 559.

3) Nach Jansen, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17, S. 715, sollen allerdings beim Menschen die roten Blutkörperchen $^1/_4$—$^1/_5$ des Gesamtblutcalciums enthalten. Wir verzichteten auf die Analyse der Körperchen beim Hund, da vergleichende Bestimmungen an Plasma und Gesamtblut gleiche Werte ergaben, so daß der Ca-Gehalt der Körperchen also nur ein minimaler sein kann.

Obwohl es sich zeigte, daß der Calciumspiegel des Plasmas beim selben Tier zu ganz verschiedenen Zeiten sehr konstant sein kann, was durch die folgenden Zahlen illustriert wird:

1 ccm Zitratplasma enthält mg Ca.

Hund a	Hund b
0,0880	0,0881
0,0878	0,0888
0,0871	
0,0877	

braucht dies jedoch, wie spätere Erfahrungen ergaben, auch bei nüchternem Zustande nicht die Regel zu sein:

1 ccm Zitratplasma enthält mg Ca in einer anderen Periode bei

Hund a	Hund b
0,0990	0,103
0,0981	0,1037
0,101	

Wir hielten es daher für notwendig, beim gleichen Tiere auch direkt vor der Narkose immer eine Normalbestimmung zu machen, um sichere Vergleichswerte zu haben. Für den Normalzustand ergaben sich so beim Hund Werte von 0,087 mg Ca bis etwa 0,11 mg Ca pro ccm Zitratplasma, die große Mehrzahl lag zwischen 0,09 und 0,1 mg; Daten, die mit denen der Literatur (vgl. Fränkel, a. a. O.) in gutem Einklang stehen. Wurden nun die Tiere narkotisiert, und zwar mit den verschiedensten Schlafmitteln oder Narkotika, so beobachteten wir bei unserem sehr großen Material stets eine Erniedrigung des Calciumspiegels im Plasma, die im Durchschnitt etwa 10% — bei der Alkoholvergiftung meist noch mehr — betrug. Hierfür einige wahllos herausgegriffene Beispiele an verschiedenen Tieren:

1 ccm Zitratplasma enthält mg Ca.

Narkotikum	Somnifen	Erniedrigung in % etwa	Äther	Erniedrigung in % etwa	Alkohol	Erniedrigung in % etwa
Normal	0,103	14	0,0882	12	0,1084	10
Narkose	0,0884		0,0779		0,0972	
Normal	0,0969	5	0,1055	6	0,104	24
Narkose	0,0918		0,0986		0,079	
Normal	0,085	12	0,115	10	0,100	14
Narkose	0,0747		0,1038		0,089	

Dieser Befund erschien uns insofern beachtenswert, als dessen stetige Wiederkehr eventuell auf eine nähere Beziehung zum Wesen der Narkose überhaupt zu deuten schien. Hieran anschließend erhob sich auch sofort die weitere Frage, ob bei Aufregungszuständen sich ein reziprokes Verhalten des Calciumspiegels im Blut nachweisen lasse. Dies war nach unseren Versuchen an einem allerdings wesentlich kleineren Material insofern der Fall, als wir für Erregungszustände, wie sie z. B. durch Applikation von acycl. Tetrahydro-β-naphthylamin (β-T) hervorgerufen werden oder für das der tiefen Narkose selbst vorangehende Exzitationsstadium meist einen über der Norm stehenden Ca-Spiegel fanden.

Protokoll 4.

Exzitationsstadium. Narkotikum: Somnifen. Hund, 12 kg Gewicht.

	Zeit	mg Ca pro ccm Plasma
Vor Narkose	—	0,0881
a) Injektion 4,8 ccm Somnifen 0,4 ccm pro Kilogramm intravenös	9^h 00′	—
Tier schläft noch nicht	10^h 00′	—
b) Blutentnahme	10^h 00′	0,0871
Injektion 2 ccm Somnifen intravenös	10^h 15′	—
c) Blutentnahme, Tier in leichtem Rauschzustand	11^h 30′	0,091
d) Tiefe Narkose	6^h 00′	0,078

Protokoll 26.

Erregungszustände durch β-T. 0,035 g β-T in Wasser gelöst subkutan. Hund, 8 kg Gewicht.

	mg Ca pro ccm Plasma
a) Blutentzug im Normalzustand	0,0883
b) Blutentzug eine Stunde nach β-T, starke motorische und psychische Erregung	0,089
c) Blutentzug $^1/_4$ Stunde nach intravenöser Injektion von 0,27 ccm Somnifen pro Kilogramm, wodurch Erregung noch stärker wurde	0,108

Da die Dosis von 0,27 ccm Somnifen pro Kilogramm bei der β-T-Erregung keinen Schlaf herbeiführt, sondern die Erregung sich noch verstärkte, wurde in folgendem Versuch die Somnifendosis erhöht, um eine Beruhigung zu erzwingen.

Protokoll 27.

0,034 g β-T in Wasser gelöst subkutan. Nachher Somnifen 0,41 ccm pro Kilogramm. Hund 7 kg Gewicht.

	mg Ca pro ccm Plasma
a) Blutentzug im Normalzustand	0,0923
b) Blutentzug auf der Höhe der β-T-Wirkung (1 Stunde nach der Injektion)	0,0939
Hierauf intravenöse Injektion von 0,41 ccm Somnifen pro Kilogramm, worauf die Erregung sich zunächst noch steigert, dann	
c) Blutentzug	0,0961
d) Blutentzug in tiefem Somnifenschlaf	0,0813

Es kommt also einerseits beim Zustand tiefer Depression, wie er durch die vollendete Narkose verwirklicht wird, zu einem Absinken des Plasmacalciumspiegels, während andererseits bei Aufregungszuständen eine Erhöhung des Calciumgehaltes eintritt.

Dies führte dazu, zu untersuchen, ob und inwieweit das Verhalten des Blutcalciumspiegels im Zusammenhang stehe mit den entsprechenden Funktionsänderungen des zentralen Nervensystems. Es wurde deshalb versucht, nachzuweisen, ob mit der Wiedererholung (Erwachen aus der Narkose) das frühere Calciumniveau im Plasma

Protokoll 1.

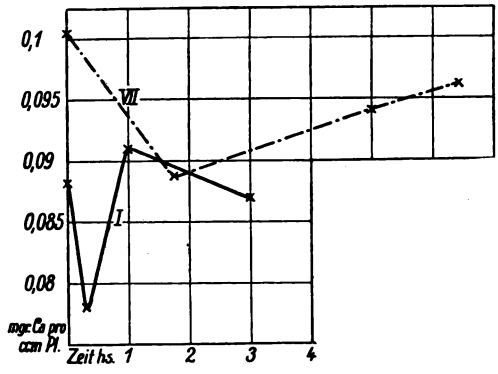
Narkotikum: Äther. Hund, 15,6 kg Gewicht.

	Zeit	mg Ca pro ccm Plasma	Erniedrigung in % etwa
a) vor Narkose	—	0,0882	—
Einleitung der Narkose	$2^h 15'$	—	—
Beginn der tiefen Narkose	$2^h 23'$	—	—
b) Blutentnahme nach 10 Minuten tiefer Narkose, Kornealreflex —	$2^h 33'$	0,0779	12
Kornealreflex +	$2^h 43'$	—	—
Beginn der Erholung	$2^h 45'$	—	—
Tier wird lebhafter	$2^h 48'$	—	—
Gehversuche	$2^h 53'$	—	—
Tier geht aufrecht, schnuppert, kommt auf Anruf	$3^h 10'$	—	—
c) Blutentnahme	$3^h 15'$	0,0891	± 0
d) Blutentnahme nach 2 Stunden	$5^h 15'$	0,0869	—

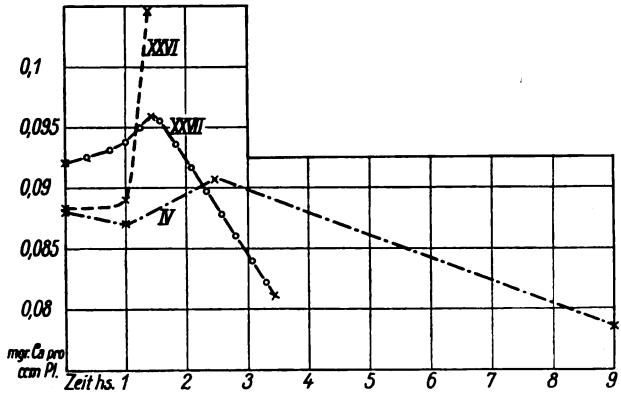
β-T-Versuche vgl. oben Protokoll 26 und 27.

wieder erreicht wurde (Versuch 1 oben), bzw. bei den β-T-Versuchen nach Ablauf der Exzitation beim Eintritt der Narkose (Somnifen) gehörig unter das Normalniveau sank. (Hierfür siehe den vorstehenden Versuch 27.) Wir gingen daher so vor, daß während verschiedener Narkosestadien Calciumbestimmungen gemacht wurden; als Beispiel der erhaltenen Resultate sei das vorstehende Versuchsprotokoll angeführt.

Graphisch dargestellt zeigt die Ca-Verschiebung in der Narkose und im Erregungszustand folgendes Bild (Kurve 1 und 2), wobei namentlich der rasche Wechsel während der Äthernarkose deutlich von dem langsamen Verlauf der Ca-Verschiebung in der Somnifennarkose sich abhebt, entsprechend dem Narkoseverlauf (1) selber.

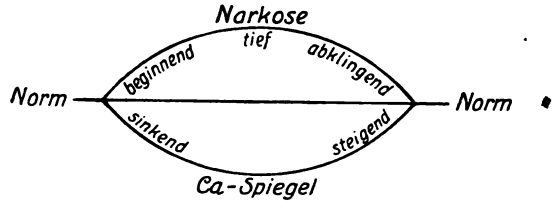


Kurve 1. Protokoll 1: —— Äthernarkose. Protokoll 7: —·— Somnifennarkose.



Kurve 2. Protokoll 4: —·— Kurzdauernde Narkoseerregung. Protokoll 26: ----- Reine Erregung durch β-T. Protokoll 27: o-o-o Erregung durch β-T, sekundäre Unterdrückung durch Narkose.

Das Verhalten des Calciumniveaus im Plasma während der Narkose stellt sich also nach diesen Versuchen so dar, daß einer bestimmten Narkosetiefe ein entsprechender Calciumspiegel im Blut zugehört, der einerseits zum Steigen neigt, wenn die Narkose oberflächlicher wird, andererseits — im Falle ihrer Vertiefung — einem geringeren Wert zustrebt. Das folgende graphische Schema entspricht diesem Verhalten.



Schema.

Es war nach diesen Feststellungen wichtig zu erfahren, ob sich der Ablauf der Narkose, bzw. deren Tiefe und Dauer durch eine Behandlung beeinflussen lasse, als deren Angriffspunkt die Calciumionen des Körpers vorauszusehen waren.

Nimmt man zunächst rein hypothetisch an, daß während der Narkose eine Verschiebung von Ca^{++} vom Blut ins Gehirn stattfinde, so erhebt sich die Frage, wie eine quantitative Veränderung der Calciumkonzentration im Blute das Bild und den Verlauf der Narkose beeinträchtigen würde. Wir haben daher lange Versuchsreihen angestellt, in denen zur Bindung des Blutcalciums Oxal- und Phosphorsäure verwendet wurden. Als Narkotikum bedienten wir uns fast durchweg des Somnifens, da dasselbe genau dosiert und intravenös eingespritzt werden kann und sich auf diese Weise die Tiefe der Narkose am besten wunschgemäß dosieren läßt. Bezüglich der Tiere und ihres Verhaltens bemerken wir von vornherein, daß sich nicht alle Hunde für diese Versuche gleich gut eigneten, je nach Temperament und Alter; infolgedessen waren auch die erhaltenen Resultate nicht immer ohne weiteres verwertbar. Es ergaben sich so nicht unbedeutende Schwierigkeiten im Hinblick auf die Beurteilung der Narkosetiefe; maßgebend hierfür waren im allgemeinen Eintritt der Seitenlage und Schlafdauer. Das spontane Erwachen äußerte sich meist so, daß die Tiere von selber aufstanden und sich gegen ein Wiedereinschlafen und Umfallen kräftig wehrten und zuletzt völlig erholten. Doch kam es auch oft vor, daß sie nach erfolglosen Anstrengungen wieder auf längere Zeit einschliefen, um erst später

definitiv dem Normalzustand entgegenzugehen. In solchen Fällen versuchten wir den jeweiligen Zustand des Tieres durch Fütterungsversuche (Zucker, Fleisch usw.) festzustellen. Aus allen diesen Umständen erhellt, daß zu einem abschließenden Urteil über den Einfluß der einzelnen Eingriffe man nur auf Grund großer Versuchsreihen gelangen kann. In unserem Fall verfügen wir über etwa 100 solcher.

Im folgenden seien einige Protokolle tabellarisch als Beleg für die erhaltenen Resultate angeführt. Die in Kubikzentimeter angeführten Somnifendosen (S) beziehen sich auf das Kilogramm Körpergewicht, stets intravenös eingespritzt.

Tabelle 3.

Datum	Versuch Nr.	Hund Nr.	Gewicht in kg	Dosis	Schlafdauer in Stunden
31. I. 1923	5	2	7	0,25 ccm S	8
2. II. 1923	6	2	6,7	70 mg Oxalat, 5 Minuten später 0,25 ccm S	2½
24. I. 1923	9	3	9	0,23 ccm S	8
26. I. 1923	10	3	8,9	60 mg Oxalat intravenös, dann 0,23 ccm S	3½
2. II. 1923	11	3	8,4	70 mg Oxalat intravenös, dann 0,23 ccm S	3
5. II. 1923	12	3	8,2	0,23 ccm S	5
11. VII. 1923	53	12	6,2	0,28 ccm S	10
15. VII. 1923	54	12	5,8	2,5 g NaH_2PO_4 intravenös, dann 0,28 ccm S	4½
23. VII. 1923	55	13	13,2	0,3 ccm S	6
28. VII. 1923	56	13	13,1	5,3 g Na_2HPO_4 intravenös, 40 Minuten später 0,3 ccm S	3½

Aus den angeführten Beispielen ergibt sich, daß die der Somnifeninjektion vorausgehende Behandlung mit Oxalat- oder Phosphatsalzen im allgemeinen die Narkosedauer erheblich herabsetzt.

Wenn auch freilich die Sachlage noch nicht völlig abgeklärt erscheint, so schien das Ergebnis doch dafür zu sprechen, daß der Entzug von Blutcalcium dem Eintritt und der vorauszusehenden Dauer der Narkose (Kontrollversuch) im Sinne einer Behinderung im Wege steht. Um das Symptom einer allfälligen Angewöhnung an die Somnifeninjektionen nicht zu übersehen, wurden die Kontrollversuche teils vor, teils nach der Oxalat- bzw. Phosphatbehandlung vorgenommen.

Auf Grund dieser Resultate war es natürlich gegeben, den jeweiligen Ca-Spiegel im Plasma bei den verschiedenen Vorbehandlungen und den nachfolgenden Narkosestadien analytisch zu ermitteln. Aus der neueren Literatur geht ja bereits hervor, daß es gar nicht so leicht ist, den Ca-Spiegel des Blutes wirksam auf einige Zeit zu verändern und daß z. B. intravenöse Calciuminjektionen, auf die wir in einem folgenden Abschnitt noch zurückkommen, nur vorübergehend und unregelmäßig den Blutcalciumspiegel erhöhen und häufig von einer kompensatorischen Depressionsperiode gefolgt sind. Damit stimmen auch unsere Erfahrungen überein. Hinsichtlich der Methoden zur Herabsetzung des Ca-Gehaltes haben unsere Analysen ergeben, daß eine solche nur mit Phosphat sicher erreicht wird, wobei zwischen primärem und sekundärem Salz kein Unterschied besteht, wie die folgenden zwei Protokolle beweisen, welche sich auf die bereits vorher angeführten Versuche beziehen.

Protokoll 30.

Hund, 5,8 kg Gewicht (vgl. Versuch 54, Tabelle 3).

	mg Ca pro ccm Plasma
Blutentzug im Normalzustand	0,0901
Blutentzug 3/4 Stunden nach intravenöser Infusion von 2,5 g NaH_2PO_4	0,066
Blutentzug im Somnifenschlaf	0,065

Protokoll 31.

Hund, 13,1 kg Gewicht (vgl. Versuch 56, Tabelle 3).

	mg Ca pro ccm Plasma
Blutentzug im Normalzustand	0,100
Blutentzug 3/4 Stunden nach intravenöser Infusion von 5,3 g Na_2HPO_4	0,0784
Blutentzug in tiefem Somnifenschlaf	0,080

Die Oxalatbehandlung dagegen zeigte sehr stark schwankende Zahlen, die z. T. an eine Kompensation in gegenteiligem Sinne (Überkompensation der Oxalatwirkung durch Calcium) denken ließ.

Hieran anschließend war logischerweise zu untersuchen, ob die Zufuhr von Calcium in die Blutbahn Eintritt und Dauer der Somnifennarkose in dem theoretisch möglichen, begünstigenden Sinne beein-

flusse. Zu diesem Zwecke haben wir den Hunden unmittelbar vor den Somnifeninjektionen Calciumchlorid oder Calciumazetat intravenös eingespritzt. In zwei Versuchen wurde auch Calciumkarbonat mit der Sonde 30 Minuten vorher in den Magen eingeführt. Alle diese Versuche haben kein einheitliches Resultat ergeben, weder in Bezug auf die Erhöhung des Ca-Spiegels im Blut, noch in Bezug auf die Schnelligkeit des Eintrittes oder die Dauer der Narkose im Vergleich zu den Kontrollversuchen. Es scheint somit aus diesen ausgedehnten und mühseligen Versuchen hervorzugehen, daß wohl der Entzug von Ca, namentlich durch Phosphatgaben, imstande ist, die nachfolgende Narkose in negativem Sinne zu beeinflussen, daß aber die Zufuhr von Ca keinen unzweideutigen Erfolg im umgekehrten Sinne herbeiführt. Vielleicht geben diese Resultate eine zahlenmäßige Erklärung für die bei Phosphatverabreichung beobachtete Schlaflosigkeit, sowie auch für die Erregungserscheinungen, die von verschiedenen Autoren[1]) beim Studium des Tetanieproblems mit Phosphatinjektionen beobachtet wurden.

Da aus den bisherigen Ergebnissen hervorging, daß es beim Hunde Schwierigkeiten bereitet, den Ca-Gehalt des Blutes eindeutig und für längere Zeit zu verändern, haben wir eine andere Versuchsanordnung gewählt, bei der es sicherer zur Erzielung eines Ca-Überschusses im Blut kommen sollte.

In einer Arbeit von Früh[2]) wird nachgewiesen, daß die Einwirkung von verdünnten Paraldehydlösungen auf Frösche bei Beobachtung bestimmter Zeitverhältnisse eine gewisse Beziehung aufzustellen gestattet zwischen Konzentration der umgebenden Lösung und deren narkotischer Wirkung. Um nun weiterhin den Einfluß des Calciums bei dieser Versuchsanordnung zu studieren, wurden die Calciumtiere vor dem Versuch etwa 3 Stunden in eine 1%ige Lösung von Calciumsalz (Laktat oder Azetat) eingesetzt, die Kontrolltiere in Wasser; sodann erhielt die Calciumserie 5 mg Calcium (als Laktat oder Azetat) subkutan und wurde wieder in die Ca-Lösung eingesetzt, 15 Minuten später beschickte man die Gefäße der Calcium- wie der Kontrolltiere gleichzeitig mit den in der Tabelle angegebenen Mengen Paraldehyd. Notiert wurden Eintritt der Rückenlage, Verlust des Reflexes auf Einbringen eines Beines in 2,5%ige Essig-

1) Billigheimer, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 22 und 23. Ellias und Kornfeld, Ebenda 1923, Nr. 26. Adlersberg und Porges, Ebenda 1923, S. 2024. Nothmann und Wagner, Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 1924, Bd. 101, S. 17.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 95, S. 129.

säure; 20 Minuten nach dem Eintritt des Verlustes des Säurereflexes wurden Normal- und Calciumtiere in frisches Brunnenwasser ausgesetzt und die Rückkehr des Reflexes beobachtet = Narkosedauer. Die angegebenen Zeiten geben Durchschnittswerte aus je drei Parallelversuchen an. Ca = Calciumtiere, K = Kontrolltiere.

1. Gruppe.

Salz = Calcium lacticum. Injektion 5 mg Ca (als Laktat).

Konzentration des Narkotikums	Rückenlage nach Minuten	Reflex negativ nach Minuten	Wiedererscheinen des Reflexes nach Minuten
a) 500 ccm Wasser + 1,6 ccm Paraldehyd	Ca 17 K 42	30 98	71 40
b) 500 ccm Wasser + 2,4 ccm Paraldehyd	Ca 22 K 33	43 70	107 98
c) 500 ccm Wasser + 3,2 ccm Paraldehyd	Ca 12 K 28	20 43	† 95

2. Gruppe.

Salz = Calcium aceticum. Injektion 5 mg Ca (als Azetat).

Konzentration des Narkotikums	Rückenlage nach Minuten	Reflex negativ nach Minuten	Wiedererscheinen des Reflexes nach Minuten	Bemerkungen
a) 500 ccm Wasser + 1,6 ccm Paraldehyd	Ca 21 K 56	65 100	91 93[1]	[1] Durchschnitt aus zwei, da ein Tier †.
b) 500 ccm Wasser + 2,4 ccm Paraldehyd	Ca 17 K 27	35 60	80[2] 101	[2] Durchschnitt aus zwei, da ein Tier unsicher.
c) 500 ccm Wasser + 3,2 ccm Paraldehyd	Ca 17 K 19	38 53	[3] 98	[3] Zahlenmäßig unsicher, jedoch bestimmt bedeutend länger reflexlos, als Kontrolltiere.

Aus diesen Versuchen an Kaltblütlern ist eine fördernde Wirkung der Calciumbehandlung bei der Paraldehydnarkose deutlich erkennbar, und zwar sowohl was Eintritt der Toleranz für die Rückenlage, als auch Aufhebung des Säurereflexes und überdies die Dauer der Narkose angeht. Bei den höheren Dosen Paraldehyd ist ein Teil der Tiere, welche mit Ca-Azetat behandelt waren, in der Narkose zugrunde gegangen, was auch für eine verstärkte Wirkung spricht. Die Ergebnisse mit Ca-Azetat sind in Bezug auf die Wieder-

erholung der Tiere unsicherer, während die Schnelligkeit des Narkoseeintrittes auch hier bedeutend gefördert wird.

In der neueren Literatur haben sich, besonders in der letzten Zeit, die Beobachtungen über einen ausgedehnten Antagonismus der Calcium- und Kaliumwirkung auf den Organismus gehäuft. Dieses gegensätzliche Verhalten auch im Falle der Narkose zu untersuchen, mußte interessant sein, nachdem einmal der Verlust an Calcium im Narkoseplasma festgestellt war. Es wurde deshalb das Narkoseblut mit Normalblut — Gesamtblut, wegen des hohen Gehaltes der roten Blutkörperchen an Calcium — auch in Bezug auf den Gehalt an Kalium- und Natriumionen verglichen. Dabei beobachteten wir beim Narkoseblut eine deutliche Anreicherung an Kalium und meist einen geringen Verlust an Natriumsalz gegenüber dem Normalzustand.

Versuchstiere: junge Hunde; Material: Kapillarblut aus dem Ohr.

	mg KCl pro ccm	mg NaCl pro ccm	Bemerkungen
Normalzustand	1,28	7,18	—
Somnifennarkose	2,48	6,18	—
Normalzustand	1,43	7,02	—
Somnifennarkose	2,44	7,74	—
Normalzustand	0,66[1])	7,89[1])	[1]) Altes Tier.
Somnifennarkose	1,36[1])	7,56[1])	
Normalzustand	1,6	6,7	—
Alkoholnarkose	1,79	6,74	—
Normalzustand	0,858	7,79	—
Äthernarkose.	1,36	7,02	—
Normalzustand	1,4	8,55	—
Äthernarkose 20 Minuten	1,8	8,2	—
Normalzustand	0,64	8,75	—
Alkoholnarkose.	2,6	8,25	—

Diese hier nur kurz angedeutete Erscheinung läßt ein gewisses gegensätzliches Verhalten des Calcium- und Kaliumspiegels im Narkoseblut erkennen, wobei die Zunahme des K meist größer ist als die Abnahme des Ca. Durch diese Feststellung wurde der Wunsch geweckt, auch das Erfolgsorgan, in unserem Fall in erster Linie das intakte Hirn, auf seinen Gehalt an diesen anorganischen Salzen im Normalzustand und während der Narkose zu untersuchen. Obgleich z. B. im Falle des Calcium schon die einfache Rechnung ergab, daß, unter der Voraussetzung, es trete alles bei der Narkose dem Plasma

verlorengegangene Ca ins Gehirn über, es sich nur um geringe Mengen handeln kann (für einen Hund von etwa 10 kg maximal Ca 3,8 mg), glaubten wir doch, den Nachweis versuchen zu sollen. Vorbedingung für das Gelingen dieser Analysen war jedoch die Konstanz des Calciumgehaltes des Hirns bei verschiedenen Tieren. Wir schlossen operative Eingriffe zur Gewinnung von Hirnmaterial an ein- und demselben Tier in wachem und narkotisierten Zustand aus humanen und technischen Gründen von vornherein aus und glaubten am besten in der Weise zum Ziele zu kommen, daß wir mehrere Serien von jungen Hunden aus demselben Wurf, die auf immer gleiche Ernährung (Milch, Brot) gesetzt waren, zu den Untersuchungen verwendeten. Zuerst wurde, jeweils bei einer Serie von 4—5 Hunden desselben Wurfes der Ca-Gehalt des Plasmas bestimmt. Wurde derselbe übereinstimmend und konstant gefunden, so hofften wir auch dieselbe Übereinstimmung und Konstanz des Ca-Gehaltes der Gehirne voraussetzen zu dürfen.

Es wurden also eine Gruppe »Normaltiere« durch die Karotis möglichst sorgfältig und vollständig entblutet und die Gehirne auf Calcium quantitativ untersucht; in genau derselben Weise gingen wir bei der mit Alkohol, Äther und Somnifen narkotisierten zweiten Gruppe des Wurfes vor. Zur Veraschung bedienten wir uns des Säuregemischverfahrens nach Neumann[1]), und arbeiteten die Aschelösungen auf nach Abderhalden[2]); die Fällung des Calciums als Oxalat geschah nach Treadwell[3]), die reingewaschenen Niederschläge wurden mit jedesmal frisch bereiteter $^1/_{100}$-normal Kaliumpermanganatlösung titriert. Für die Kalium-Natriumanalysen benützten wir das ebenfalls bei Abderhalden[4]) beschriebene Verfahren. Nach diesem Vorgehen wurden Hirn, Leber, Muskulatur, Herz und bisweilen auch Darm analysiert. Diese ausgedehnten und zeitraubenden Untersuchungen ergaben aber leider die Feststellung, daß unsere Voraussetzungen über die Konstanz des Hirncalciumgehaltes nicht zutrafen. Schon die »Normaltiere« unter sich zeigten — trotz befriedigender Übereinstimmung der Plasmacalciumwerte — diesbezügliche Schwankungen. Diese letzteren lagen nahe an oder meist schon innerhalb der Werte, die die für möglich gehaltene Überwanderung von Blutcalcium ins Gehirn eventuell ergeben hätte. Auf diesem Wege war also

1) E. Abderhalden, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. I, Teil 3, S. 673.

2) Derselbe, a. a. O., S. 783.

3) Lehrbuch der analyt. Chemie Bd. 2, S. 67 ff.

4) Abderhalden, a. a. O., S. 796.

die Erwahrung unserer Vorstellungen nicht einwandfrei möglich und wir verzichten deshalb auch auf die Wiedergabe der diesbezüglichen Daten.

Zusammenfassung.

Das vorstehend Mitgeteilte stellt einen Versuch dar, das Narkoseproblem von einer neuen Seite anzufassen. Durch eingehende physikalisch-chemische Untersuchungen des Narkoseplasmas von Hunden wurde festgestellt, daß das spezifische Gewicht, die Viskosität, der Eiweißgehalt und die relative Konzentration der verschiedenen Eiweißkörper keine bedeutungsvolle Veränderung in der Narkose erfährt. Auch die Stabilität der Plasmakolloide gegen Temperaturerhöhung und Ionenveränderung wird durch die Narkose nicht beeinflußt. Dagegen nimmt in der großen Mehrzahl der Fälle die Oberflächenspannung des Plasmas etwas ab; doch ist diese Abnahme so gering, daß ihre Bedeutung für die Narkose fraglich erscheint.

Ganz regelmäßig wird dagegen in der Narkose mit Äther, Alkohol oder Somnifen der Ca-Gehalt des Plasmas um 8—15% erniedrigt. Diese Veränderung geht der Narkose parallel; mit dem Erwachen aus derselben kehrt der normale Ca-Gehalt zurück; demgegenüber zeigen Erregungszustände eine Zunahme des Ca-Gehaltes im Plasma; durch eine tiefe Narkose kann derselbe wieder herabgedrückt werden. Im Gegensatz zu dem Verhalten des Ca wird in der Narkose der K-Gehalt des Plasmas erhöht. Es ist somit denkbar, daß durch das Eintreten der indifferenten Narkotika in das Gehirn eine Störung des Ionengleichgewichtes in diesem und vielleicht noch anderen Organen herbeigeführt wird. Leider war es bis jetzt nicht möglich, durch direkte Hirnanalysen den zahlenmäßigen Beweis hierfür zu erbringen. Da experimentell festgestellt ist, daß künstliche Ca-Vermehrung oder Herabsetzung im Blut des normalen Individuums stets eine entsprechende Retention oder Elimination von K zur Folge hat, so daß der Quotient K/Ca konstant bleibt (R. Rosemann[1]), so charakterisiert sich die Narkose durch die festgestellte Störung der Isoionie als ein pathologischer Zustand.

In indirekter Weise wurde versucht, durch Ca-fällende Substanzen (Oxalat und Phosphat) die Narkose zu beeinflussen. Hierbei erwies sich Phosphat als sicherer wirksam; die Schlafdauer wurde herabgesetzt. Ca-Zufuhr hatte beim Hunde keine Förderung der Narkose zur Folge. Dagegen ließ sich bei Fröschen deutlich durch erzwungene Ca-Anreicherung die Narkose begünstigen.

1) R. Rosemann, Arch. néerl. de physiol. de l'homme et des anim. 1922, Bd. 7.

XXIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Untersuchungen über Alkohol.

I. Mitteilung: Die Bestimmung des Äthylalkohols im Blute.

(Kritik der bisher üblichen Methoden. Ein neues Bestimmungsverfahren.)

Von

H. Kionka und P. Hirsch.

(Mit 1 Abbildung.)

(Eingegangen am 24. V. 1924.)

Durch eine Reihe von Untersuchungen[1]) ist nunmehr sicher gestellt, daß Äthylalkohol als intermediäres Abbauprodukt der Kohlehydrate ein normaler Bestandteil des Blutes im Warmblüterorganismus ist. Es kann also der Alkohol nur als »schädlich« wirken wenn seine Menge ein bestimmtes Maß im Blute und in den Organen übersteigt. Wir werden in Zukunft bei der Frage nach der Giftigkeit des Alkohols erneut eine sichere Grundlage zu schaffen haben dadurch, daß wir uns genaue Kenntnisse verschaffen über die Mengen von Äthylalkohol, welche auch ohne direkte Zufuhr von Alkohol im Blute vorhanden sein können. Dazu ist aber notwendig, daß wir über eine Methode verfügen, welche in wirklich exakter Weise auch so kleine Mengen Alkohol im Blut und in den Geweben quantitativ nachzuweisen gestattet, wie sie eben normalerweise daselbst auftreten.

Es sind schon eine ganze Reihe von Methoden zur quantitativen Bestimmung des Alkohols im Blut und in den Organen angegeben worden. Diese Verfahren beruhen alle darauf, daß man das Blut oder den Organbrei, in dem man den Alkohol bestimmen will, nach Zusatz von Wasser einer Destillation unterwirft und danach im

1) Siehe den folgenden Aufsatz von Kühn.

wässerigen Destillat den Alkohol bestimmt. Dieses letztere Bestimmungsverfahren ist bei den verschiedenen Methoden verschiedenartig.

Was zunächst das Destillationsverfahren anbetrifft, so soll es dazu dienen, den Alkohol im Organbrei bzw. im Blute von den anderen Organ- oder Blutbestandteilen zu trennen. Im folgenden soll nur von der Bestimmung des Alkohols im Blute gesprochen werden, wir werden aber später noch auf Alkoholbestimmungen in Organen, sowie in den Ausscheidungsflüssigkeiten zurückkommen. Das Destillationsverfahren muß vor allen Dingen die absolute Sicherheit gewähren, daß dabei keine Verluste an Alkohol eintreten. Zum anderen ist zu berücksichtigen, daß im Blute auch noch andere wichtige Stoffe vorkommen, die bei der Destillation mit übergehen und dadurch die Bestimmung beeinflussen. Dadurch würde ein Mehrgehalt an Alkohol vorgetäuscht werden.

Welche flüchtige Stoffe sind bisher im Blute beobachtet und nachgewiesen worden und in welchen Mengen?

a) Azeton: Halpern und Landau[1]) behaupten, daß auch im normalen Blut schon geringe Mengen von Azeton enthalten sind. 100 g eines normalen Kaninchenblutes sollen danach 1,87 mg Azeton enthalten. Dieser Wert ist aber wohl sicher zu hoch. H. und L. weisen in ihrer Arbeit ausdrücklich darauf hin, daß nach den von ihnen angewandten Verfahren nicht allein Azeton, sondern die »gesamte jodbindende Substanz« bestimmt wird.

b) Milchsäure und zwar Fleischmilchsäure kommt fast regelmäßig im Blut vor. Nach Araki[2]) beträgt der Gehalt des Blutes an Milchsäure normalerweise etwa 0,1—0,2%. Milchsäure ist mit Wasserdampf etwas flüchtig, mit überhitztem Wasserdampf sogar sehr leicht flüchtig. Wir haben eigene Versuche darüber angestellt, wie weit ein Gehalt des Blutes an Milchsäure auf die quantitative Bestimmung des Alkohols in demselben von Einfluß sein kann, über welche weiter unten berichtet wird.

Unter pathologischen Verhältnissen kann der Gehalt des Blutes an Azeton und Milchsäure sehr stark vermehrt sein. Unter solchen Umständen können auch noch von flüchtigen Substanzen Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure auftreten. Man wird also bei der Untersuchung von Blut auf Alkohol immer zu prüfen haben, ob etwa diese Substanzen im Blute vorhanden sind. Normalerweise kommt dies jedoch nicht in Betracht.

1) Halpern und Landau, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906, Bd. 3, S. 466.
2) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1894, Bd. 19, S. 422.

c) Glyzerin kann, wie zahlreiche Untersuchungen von Nicloux[1]), Mouneyrat[2]), Doyon und Morel[3]) und Tangel und Weiser[4]) erwiesen haben, bis zu 0,095% im Blute vorhanden sein.

d) Auch geringe Mengen von Fettsäuren kommen nach Kranich[5]) im Blute vor.

e) Azetaldehyd kann unter Umständen als leicht flüchtige Substanz im Blute sein. Er siedet bei normalem Druck bei 21° C. Da aber die Destillation bei den Alkoholbestimmungen gewöhnlich unter vermindertem Druck ausgeführt wird so würde ein Aldehydgehalt des Blutes unter allen Umständen die Alkoholbestimmung beeinflussen. Man muß daher jedesmal das Blut durch die bekannte Schiffsche Probe mit fuchsinschwefliger Säure auf die Abwesenheit von Azetaldehyd prüfen.

Wenn man alle diese eben besprochenen flüchtigen Substanzen genügend berücksichtigt, die vielleicht gelegentlich neben Alkohol im Blute enthalten sein könnten, so hat man bei einer Destillation zur quantitativen Bestimmung nur noch darüber zu wachen, daß bei diesem Vorgange von dem im Blut enthaltenen Alkohol nichts verloren geht. Diese Forderung ist von den meisten Untersuchern dadurch erfüllt worden, daß die Destillation bei erniedrigtem Druck vorgenommen wurde, und daß hinter der — manchmal gekühlten — Vorlage noch ein Rückflußkühler gelegt wurde, welcher etwa doch bei der Destillation in der Vorlage nicht zurückgehaltene Alkoholmengen abfangen sollte. In den meisten Fällen ist daher die von den verschiedenen Untersuchern angewandte Destillationsmethode nicht zu beanstanden.

Dies ist jedoch notwendig bei den benützten eigentlichen Alkoholbestimmungsverfahren im Destillat. Wir können hier von vornherein zwischen einigen Methoden unterscheiden, die angewandt worden sind.

a) In dem Destillat wird der Alkohol titrimetrisch bestimmt.

Es werden unter Erwärmen in Gegenwart von Schwefelsäure nach und nach geringe Mengen von Kaliumbichromat dem Destillat zugefügt. Ist der gesamte Alkohol oxydiert, so schlägt die ursprünglich blaugrüne Färbung in eine gelbliche Tönung um. Dieses Verfahren ist von Nicloux[6]) eingeführt und seitdem von verschiedenen Untersuchern angewandt worden.

1) Nicloux, Soz. Biol. Bd. 55, S. 284, 391, 794, 1014, 1229, 1498, 1698.
2) Mouneyrat, Ebenda Bd. 55, S. 1207, 1438, 1596.
3) Doyon und Morel, Ebenda Bd. 55, S. 985.
4) Tangel und Weiser, Pflügers Arch. 1906, Bd. 115, S. 152.
5) Kranich, Inaug.-Diss. Gießen 1906.
6) Nicloux, Bull. de la Soc. de chim. de Paris 1906, Bd. 35, S. 330.

Pringsheim[1]), sowie Schweisheimer[2]) haben diese Methode etwas modifiziert zu ihren Untersuchungen benutzt.

Dieses Verfahren beruht darauf, daß der Alkohol zu Azetaldehyd oxydiert und dabei das Kaliumbichromat reduziert wird. Das Ende dieser Reduktion bzw. das Vorhandensein nicht reduzierten Kaliumbichromates gibt sich durch den Farbenumschlag von blaugrün nach gelbgrün zu erkennen. Man geht nun gewöhnlich so vor, daß man in Vorversuchen empirisch feststellt, wieviel Chromatlösung zu verschiedenen Alkoholmengen zugesetzt werden muß um den Umschlag zu bewirken. Man kann dann auf Grund dieser Vorversuche aus der Menge der verbrauchten Chromatlösung die vorhandene Alkoholmenge berechnen.

An diesem Verfahren haben wir folgendes auszusetzen: Zunächst ist der Farbumschlag von blaugrün nach gelbgrün außerordentlich schwer zu erkennen, so daß schon aus diesem Grunde, da die Feststellung der Umschlagsgrenze immer in das subjektive Ermessen des Untersuchers gesetzt ist, uns das Verfahren nicht empfehlenswert erscheint. Diese Schwierigkeit ist schon von anderen Untersuchern erkannt worden, und es sind deshalb verschiedene Modifikationen angegeben worden, so von Cotte[3]) und von Atwater und Benedict[4]). Diese Autoren setzen von vornherein eine überschüssige Menge von Chromatlösung zu und titrieren dann zurück. Aber auch mit dieser Modifikation konnten wir uns mit der Methode nicht befreunden, da wir noch andere schwerwiegende Bedenken gegen dieselbe haben.

Die Bestimmung ist nämlich nicht spezifisch für Alkohol; auch andere Stoffe können Kaliumbichromat reduzieren. Bereits Heubach[5]) hat hierauf hingewiesen. Wir konnten dies für Azeton und Milchsäure bestätigen. Allerdings kann man, wie wir es auch bei unserer unten beschriebenen Methode tun, diese Fehlermöglichkeiten ausschließen, wenn man sich vorher von der Abwesenheit von Azeton und Milchsäure im Blute überzeugt.

Diese Titrationsmethoden haben jedoch noch andere uns bedeutend erscheinende Fehlerquellen:

Bei dem für die Titration notwendigen Erhitzen kann Alkohol verloren gehen. Wir konnten dies durch interferometrische Messungen (siehe unten) direkt feststellen.

Ferner tritt eine weitere Oxydation des Aldehyds zu Essigsäure ein. R. Kuriloff[6]) gründet auf der vollständigen Oxydation des Alkohols zu Essigsäure ein Bestimmungsverfahren das ihm brauchbare Resultate lieferte. Die Oxydation verläuft nach der Gleichung:

$$2K_2Cr_2O_7 + 3C_2H_5OH + 8H_2SO_4 = 2K_2Cr_2(SO_4)_4 + 3CH_3COOH + 11H_2O.$$

1) Pringsheim, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 143.
2) Schweisheimer, D. Arch. f. klin. Med. 1913, Bd. 109, S. 271.
3) Cotte, Rep. Pharm. Bd. 9, S. 438 (Ref. Chem. Ztg. Bd. 21, S. 254).
4) Atwater und Benedict, Washington Bull. 1898, Bd. 69.
5) Heubach, Inaug.-Diss. Bonn 1875.
6) Kuriloff, Ber. 1897, Bd. 30, S. 742.

Die Bedingungen sind allerdings bei der Bestimmungsmethode von Nicloux etwas andere als bei der von Kuriloff. Nicloux titriert im offenen Kolben bzw. Reagenzglas bei Erhitzen bis zu leichtem Aufkochen; bei Kuriloff wird die Mischung in verschlossener Flasche 24 Stunden lang im Wasserbade erwärmt. Indessen ist doch bei dieser Titrationsmethode auch mit einer Weiteroxydation zu rechnen.

Eine andere Titrationsmethode ist die Brombestimmungsmethode von H. Bugarsky[1]), die auch von Stolz[2]) zur Alkoholbestimmung benutzt wurde, ebenso wie von Spechter[3]).

Unter geeigneten Versuchsbedingungen oxydiert Brom Äthylalkohol quantitativ zu Essigsäure, wobei eine entsprechende Menge Bromwasserstoff entsteht.

$$CH_3CH_2OH + 4Br + H_2O = CH_3COOH + 4HBr.$$

Es muß mit einem Überschuß von Brom gearbeitet werden, der durch starkes Erhitzen verjagt werden soll. Da hierbei aber auch mit Verlusten an Bromwasserstoff gerechnet werden muß, auf dessen Bestimmung doch die ganze Methode beruht, so haben wir uns zur Anwendung dieser Methode ebenfalls nicht entschließen können.

Wir glauben nach alledem sämtliche Titrationsmethoden, die teils zu hohe, teils zu niedrige Werte liefern, für die exakte Bestimmung so kleiner Alkoholmengen, um die es sich bei unseren Versuchen handelt, als nicht zuverlässig genug ablehnen zu müssen.

b) Man kann in dem Destillat den Alkohol auch pyknometrisch bestimmen. Diese Methode eignet sich jedoch nicht für Bestimmungen von Alkohol in kleinsten Mengen, da den spezifischen Gewichtsbestimmungen in den Destillaten sehr große Fehlerquellen anhaften. Wir verweisen hier auf die Arbeit von Kühn[4]) der einmal das spezifische Gewicht durch Wägung auf drei Stellen bis auf die vierte Dezimale bestimmt[5]). Vollmering[6]) benutzte ebenfalls diese Methode; er bestimmte den Alkohol im Fett, im Gehirn und Rückenmark. Da er in einem Versuch im Destillat ein größeres spezifisches Gewicht als 1 fand, so schloß er in diesem Falle auf Abwesenheit von Alkohol. Man muß aber daran denken, daß bei der Destillation vielleicht andere flüchtige Stoffe übergegangen sind, die das spezifische Gewicht trotz Anwesenheit von Alkohol im Destillat erhöhten. — Martenstein[7]), der zuerst diese Methode zu biologischen Studien benutzte, gibt an, daß man damit aus Organbrei etwa $^4/_5$ des zugesetzten Alkohols wiedergewinnen, also damit bestimmen kann.

Der Hauptfehler dieser Methode ist aber, daß man den Alkoholgehalt des Destillats durch mehrmalige Destillation anreichern muß, um überhaupt eine Bestimmung durchführen zu können. Diese Methode, welche

1) Bugarsky, Mathem. u. Naturw. Ber. aus Ungarn 1905, Bd. 23, S. 35.
2) Stolz, Inaug.-Diss. Gießen 1914.
3) Spechter, Ebenda 1917.
4) Kühn, Ebenda 1912.
5) Siehe auch Roth-Eisenlohr, Refraktometrisches Hilfsbuch.
6) Vollmering, Inaug.-Diss. Gießen 1912.
7) Martenstein, Ebenda 1911.

besonders ausführlich von Nungesser[1]) dargestellt ist, kann also auf Genauigkeit nicht genügenden Anspruch machen, daß man sie zur Bestimmung kleiner Alkoholmengen verwenden könnte.

c) Neben dieser Methode ist von Nungesser noch eine Methode ausgearbeitet worden um den Alkohol im Destillat mittels eines Vaporimeters zu bestimmen. Er bediente sich dazu eines besonderen von Geppert konstruierten Vaporimeters. Auch bei dieser Methode muß das Destillat mehrmals zur Anreicherung des Alkohols überdestilliert werden. Hierbei können, wie gesagt, große Fehler unterlaufen, zumal auch andere flüchtige Stoffe im Destillat mit angereichert werden können. Auch kann, worauf bereits Heubach[2]) hingewiesen hatte, bei Blut und ebenso bei Harn ein Gehalt an freier Kohlensäure das Ergebnis trüben.

Auch diese vaporimetrische Methode müssen wir ablehnen.

d) Vor kurzem ist von Widmark[3]) eine Mikromethode eingeführt worden, welche eine Modifikation des Nicloux'schen Verfahrens darstellt. Widmark umgeht die Destillation insofern, als er in einem besonders konstruierten Kolben aus einer kleinen Menge Blut (100—150 cmm) den Alkohol quantitativ in eine Bichromat-Schwefelsäuremischung zweckmäßiger Zusammensetzung aufnehmen läßt. Abgesehen davon, daß nach Eintrocknen des Blutes beim Auseinandernehmen des Apparates kleinste Teilchen trocknen Blutes, die unbemerkt in die Bichromat-Schwefelsäuremischung hineinfallen können, die ganze Bestimmumg unbrauchbar machen, so ist die Titration trotz Anwendung einer anderen Methode (Titration des Bichromatüberschusses mit Jodkali und Thiosulfat) aus den oben angeführten Gründen zu beanstanden. Sie scheint uns gerade für eine Mikromethode recht wenig geeignet.

Eine früher von Widmark[4]) angegebene Methode ist wegen ihres Destillationsverfahrens als sicher genaue Methode abzulehnen.

Da hiernach alle bisher eingeführten Methoden der Alkoholbestimmung uns nicht genügend exakt erschienen, um auch kleinste Alkoholmengen im Blut mit absoluter Genauigkeit festzustellen, so suchten wir dies auf anderem Wege zu erreichen.

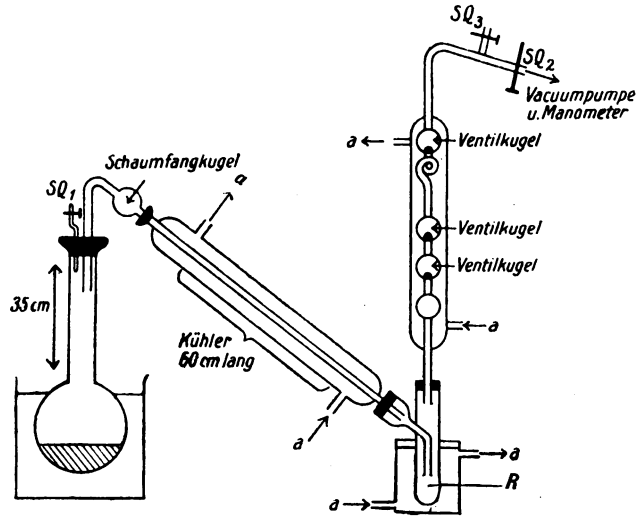
Auch unsere Methode besteht aus zwei Teilen: der Destillation des Alkohols zum Zwecke seiner Isolierung und einer besonderen Alkoholbestimmungsmethode im wässerigen Destillat. Zu letzterer wendeten wir eine optische, speziell refraktometrische bzw. interferometrische Methode an.

I. Die Destillation.

Unsere Destillationsvorrichtung war folgendermaßen zusammengesetzt:

1) Nungesser, Inaug.-Diss. Gießen 1913.
2) Vgl. Anm. 5, S. 285.
3) Widmark, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 131, S. 473.
4) Widmark, Skand. Arch. 1918, Bd. 35, S. 128.

Mittels eines doppelt durchbohrten Gummistopfens, dessen eine Durchbohrung ein mit Gummischlauch und Quetschhahn verschließbares kurzes Glasrohr trug, war an einen 1 l fassenden Kolben mit 35 cm langem Hals unter Zwischenschaltung eines Schaumfängers ein 60 cm langer, gerader, absteigender Kühler angesetzt. Dieser Kühler mündete am Boden des Reservoirs *R*, das zur Aufnahme des Destillates diente, und dessen Einrichtung aus der Zeichnung hervorgeht. Dieses Gefäß *R* war mit einem Kühlmantel umgeben. Auf das Gefäß *R* war ein etwa 40 cm langer Energiekühler aufgesetzt, der seinerseits unter Zwischenschaltung eines Manometers mit der Vakuumpumpe in Verbindung stand. Die von uns ausprobierte zweckmäßigste Form des Energiekühlers ist ebenfalls aus der Zeichnung zu ersehen. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die von uns



gewählte Einrichtung des Gefäßes *R*. Läßt man nämlich den geraden Kühler, der in einen Vorstoß mündet, bereits an der Wandung des Gefäßes *R* abschneiden, so wird der nicht kondensierte Alkoholwasserdampf bei der Vakuumdestillation in den Energiekühler gesaugt und kondensiert sich, wie unsere Vorversuche ergaben, dort nur teilweise. Zum Teil wird er abgesaugt, was zu Verlusten führt. Aus diesem Grunde mußte die von uns gewählte Einrichtung des Gefäßes *R* getroffen werden. Die Destillation muß durch Regulation der Erwärmung des Kolbens im Wasserbade und durch Einstellung des Vakuums immer so geleitet werden, daß niemals in ihrem Verlauf ein Beschlagen oder ein Tanzen der Ventilkugeln im Energiekühler eintritt.

Im einzelnen stellte sich der Gang einer Destillation folgendermaßen:

Die Flüssigkeit, in der der Alkohol bestimmt werden soll — z. B. Blut, welches durch Natrium-Oxalat ungerinnbar gemacht wurde, — wird in den Kolben gegeben und etwa die gleiche Menge Wasser zugefügt.

Hierauf wird der Apparat zusammengesetzt, der Quetschhahn am Kolbenhals geschlossen und nun die Kühlung in Gang gesetzt. Dann wird der ganze Apparat möglichst schnell evakuiert; das Vakuum soll mindestens 15 mm betragen. Dann erst beginnt man mit Erwärmen des Kolbens durch Untersetzen eines schon vorher auf etwa 40° erwärmten Wasserbades. Tritt bei der nunmehr beginnenden Destillation, z. B. bei Blut, ein zu starkes Schäumen ein, so dreht man den Schraubenquetschhahn SQ_2 am Ende der Leitung zu. Hierdurch kann man das Schäumen fast augenblicklich zum Aufhören bringen. Gelingt dies nicht sofort, so läßt man durch den Quetschhahn SQ_1 ein klein wenig Luft eintreten.

Hat sich in der Vorlage R etwa $^1/_3$—$^1/_2$ des Volums der zu destillierenden Flüssigkeitsmenge angesammelt, so kann die Destillation unterbrochen werden. Diese Unterbrechung geschieht wie folgt:

Abdrehen des Quetschhahnes SQ_2, langsames Öffnen des Quetschhahnes SQ_3. Herrscht im Apparat wieder normaler Luftdruck, Abnehmen von R. Dann Öffnen von SQ_2 und Abdrehen der Vakuumpumpe. Der Inhalt von R wird in ein Meßkölbchen gespült und bis zur Marke aufgefüllt. Ein Ausspülen des geraden Kühlers ist unnötig; er wird durch das beim Kondensieren entstehende zuletzt ganz reine Wasser genügend ausgespült. Der Energiekühler dient nur zur Sicherheit; er darf sich, wie oben bereits bemerkt, in seinem oberen Teile während der Destillation überhaupt nicht beschlagen. Die unterste Kugel sowie sein Ansatz sind durch Kondenswasser genügend ausgespült.

Vor allen Dingen ist aber darauf zu achten, daß die Destillation stets so schnell als möglich zu Ende geführt wird.

II. Die Alkoholbestimmung.

Im Destillat wird, wie oben schon gesagt, von uns der Alkohol refraktometrisch bestimmt. Derartige Alkoholbestimmungen sind schon wiederholt beschrieben worden. Wagner[1]) war unseres Wissens der Erste, der solche Bestimmungen ausgeführt hat. In neuerer Zeit haben Lange und Reif[2]) ein Verfahren zur Bestimmung von Methylalkohol in Branntweinen, Arznei- und kosmetischen Mitteln und ähnlichen Flüssigkeiten mit Hilfe des Zeißschen Eintauchrefraktometers beschrieben. Die mit diesem exakt arbeitenden Instrument ausgeführten Methoden sind für verschiedene Zwecke sehr gut zu verwenden. Für unsere Zwecke reichen sie jedoch nicht aus, da das Eintauchrefraktometer keine derartig genauen Unterschiede festzustellen ermöglicht, wie wir sie bei der Bestimmung der kleinen Alkoholmengen brauchen. Wir versuchten auf anderem Wege zum Ziele zu gelangen.

Refraktometrische Bestimmungen kann man nicht nur mit Hilfe der Refraktion oder Brechung des Lichtes, sondern auch mit Hilfe der Beugung des Lichtes ausführen. Dieses Prinzip liegt dem von F. Loewe vom Zeißwerk in Jena konstruierten Interferometer zugrunde. Die Beschrei-

1) Wagner, Tabellen zum Eintauchrefraktometer. Sondershausen 1907.

2) Lange und Reif, Zeitschr. d. Unters. von Nahrungs- und Genußmitteln 1921, Bd. 41, S. 216—226.

bung dieses Apparates sei hier noch kurz wiedergegeben, wir verweisen auf die genaueren Beschreibungen, die von F. Loewe[1]), sowie von dem einen von uns (Hirsch[2])) gegeben sind, der das Interferometer zur quantitativen Bestimmung der Abwehrfermente eingeführt hat.

Man mißt mit dem Interferometer Unterschiede in der Konzentration zweier Flüssigkeiten, von denen die eine als Vergleichsflüssigkeit dient. Die Messung selbst beruht auf dem Wandern von Interferenzstreifen, das durch die Konzentrationsunterschiede bedingt ist. Durch eine besondere Vorrichtung kann die Wanderung bzw. Verschiebung der Interferenzstreifen ausgeglichen und gemessen werden. Da eine unveränderliche Interferenzerscheinung als Nullage dient, stellt die ganze interferometrische Messung eine Nullmethode dar, die auch bei verschiedenen Beobachtern stets zu gleichen Resultaten führen muß, und bei der jeder subjektive Beobachtungsfehler ausgeschlossen ist.

Die Genauigkeit der interferometrischen Messung ist um so größer, je größer die Länge der zur Aufnahme der zu untersuchenden Lösungen benutzten Kammer ist. Wir arbeiteten deshalb mit der größten Kammerlänge von 40 mm.

Unser Destillat, welches eine Alkoholwasserverdünnung darstellte, wurde in die eine Kammer des Instruments eingeführt und ausgemessen gegen destilliertes Wasser, welches in die andere Vergleichskammer eingefüllt wurde. Unsere Messung ergab alsdann die Konzentrationszunahme, die durch den Alkoholgehalt bedingt ist. Vorher war unser Interferometer durch bekannt zusammengesetzte Alkoholverdünnungen geeicht.

Zu dieser Eichung hatten wir uns verschiedene Wasserverdünnungen aus einem von Merck bezogenen Alkohol absolutus purissimus pro analysi unter Benutzung amtlich geeichter Pipetten und Meßkolben hergestellt. Bei Benutzung unseres Interferometers Nr. 11465 und der 40 mm-Kammer Nr. 150 verschiebt eine Alkohol-Konzentrationsänderung von 0,003 Vol.‰, die Interferenzerscheinung um einen Trommelteilstrich, das ist die Einheit der Meßeinrichtung. Da man bei der Ablesung auf einen Trommelteilstrich genau einstellen kann, so beträgt die Genauigkeit der Messung

$$\pm 0{,}003\,‰.$$

Diese Zahl stellt auch gleichzeitig die kleinste Alkoholmenge dar, welche wir nach unserer Methode noch in einem Volum von 50 ccm Destillat bestimmen können. Füllt man das Destillat auf 100 ccm auf, so entspricht eine Differenz von einem Trommelteil 0,006‰.

Zur Prüfung der Apparatur wurden in den Destillationskolben 20 ccm einer sorgfältig hergestellten 0,1%igen Alkoholverdünnung gebracht. Es enthielten also diese 20 ccm 0,02 ccm Alkohol absolutus. Hiermit wurde die Destillation vorschriftsmäßig ausgeführt, das Destillat auf 100 ccm aufgefüllt und in der 40 mm-Kammer interferometrisch gegen destilliertes

1) F. Loewe, Zeitschr. f. Instrumentenkunde 1910, S. 321 und 329. — Derselbe, Chemikerztg. 1921, Bd. 45, S. 405 und 409.

2) Hirsch, Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 31. — Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1914, Bd. 91, S. 440—449.

Wasser als Vergleichsflüssigkeit gemessen. Die Messung ergab 30 Trommelteilstriche.

Eine lege artis angefertigte 0,02 %ige Alkoholwasserlösung zeigte unter den gleichen Bedingungen gemessen eine Differenz von 32 Trommelteilen. Wie oben gesagt, entspricht ein Trommelteilstrich einer Differenz von 0,006 ‰, wenn man das Destillat auf 100 ccm auffüllt.

III. Kritik der Methode.

1. Wir haben oben schon gesagt, daß die Destillation so ausgeführt werden muß, daß einmal Verluste auszuschließen sind, zum zweiten keine anderen die interferometrische Messung beeinflussenden Substanzen ins Destillat übergehen.

Von letzteren Substanzen kämen (siehe oben) in Frage:

a) Azeton: Wir haben festgestellt, daß Azeton beim Destillieren in unserer Apparatur ebenfalls kondensiert wird. Deshalb müssen sämtliche Destillate, wie wir es getan haben, auf die Abwesenheit von Azeton geprüft werden. Wir haben dazu die von Gunning[1]) angegebene Probe auf Azeton benutzt, welche noch 0,0001 mg Azeton neben Äthylalkohol in 1 ccm Flüssigkeit nachweisen soll. Fällt diese Probe, wie bei allen unseren Versuchen, negativ aus, so kommt Azeton als Fehler bei der Messung nicht in Betracht.

b) Milchsäure: Zur Feststellung wurden 10 ccm einer 0,1 %igen Milchsäure nach Verdünnen mit 30 ccm Wasser in unserem Apparat destilliert. Das Destillat wurde auf 100 ccm aufgefüllt und interferometrisch untersucht. Es wurde keine Verschiebung der Nullage beobachtet.

Zum Vergleich sei angegeben, daß eine 0,1 %ige Milchsäure in der 40 mm-Kammer unseres Interferometers eine Differenz von 253 Trommelteilen hervorrief.

Milchsäure kann also bei unserer Methode keine Fehler hervorrufen.

c) Glyzerin und Fettsäure: Diese kommen nach dem oben schon Gesagten nicht in Betracht.

d) Kohlensäure kommt ebenfalls nicht in Betracht. Mit CO_2 gesättigtes destilliertes Wasser ruft gegenüber ausgekochtem destilliertem Wasser keine Verschiebung der Nullage im Interferometer hervor.

Wir dürfen also annehmen, daß die Werte, welche unsere interferometrischen Messungen ergaben, stets auf den Gehalt des Destillates an Alkohol zurückzuführen waren, und daß andere die Beugung

1) Gunning, Zeitschr. f. analyt. Chemie 1885, Bd. 24, S. 147.

des Lichtes beeinflussende Substanzen sich nicht im Destillat befanden.

Daß bei der Art unserer Destillation Verluste an Alkohol ausgeschlossen sind, beweist die oben schon mitgeteilte Prüfung der Apparatur.

2. Man muß weiter von einer solchen Methode verlangen, daß man auch die kleinsten Mengen Alkohol quantitativ erfassen kann.

Die kleinste nach unserer Methode zu bestimmende Alkoholmenge beträgt, wie oben auseinandergesetzt, 0,003‰. Diese Forderung dürfte also erfüllt sein.

3. Es müssen subjektive Ablesungs- bzw. Messungsfehler auszuschalten sein. Da unsere Meßmethode, wie oben geschildert, eine Nullmethode ist, so fallen bei derselben derartige subjektive Ablesungsfehler fort. Wir halten dies für einen ganz besonderen Vorteil unserer Methode gegenüber anderen, namentlich den titrimetrischen Methoden, bei denen außerordentlich viel die subjektive Betrachtungsweise des Untersuchers das Resultat beeinflussen kann.

4. Nebenreaktionen, welche den Verlauf der Destillation oder die Bestimmung des Alkohols im Destillat beeinflussen könnten, kommen überhaupt nicht in Frage.

5. Die Methode muß sich mit möglichster Geschwindigkeit ausführen lassen. Dies ist notwendig um einmal überhaupt Reihenanalysen hintereinander ausführen zu können, zum zweiten, weil die Blutproben möglichst sofort nach ihrer Entnahme verarbeitet werden müssen. Bei längerem Stehen der alkoholhaltigen Blutproben ist nämlich nach Batteli und Stern[1]) ein Abbau des Alkohols in vitro möglich, namentlich wenn die Probe auf Körpertemperatur erhalten bleibt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, beweisen unsere Versuche, von denen unten einer im Protokollauszug mitgeteilt ist.

Wie aus den folgenden Protokollauszügen hervorgeht, läßt sich die Destillation bei unserer Methode bequem in 50 Minuten vollkommen zu Ende führen. Es muß streng darauf geachtet werden, daß diese Zeit nicht überschritten wird, da sonst tatsächlich, wie auch die folgenden Protollauszüge zeigen, Fehler durch Alkoholverlust entstehen können.

Wir glauben nach diesen Überlegungen, daß die von uns ausgearbeitete Methode der Alkoholbestimmung im Blute allen Anforderungen, welche an dieselbe in bezug auf Genauigkeit zu stellen sind, genügt.

---

1) Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 28, S. 145.

Protokollauszüge.

Versuch 1.

20 ccm 0,1 %iger Alkohol. Destillat auf 100 ccm aufgefüllt, also 0,02 %ig. In der 40 mm-Kammer gemessen: 0,2 ‰ Alkohol.

Versuch 2.

8 ccm Blut + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm aufgefüllt — gemessen: 0,0 ‰ Alkohol.

Versuch 3.

8 ccm Blut + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm 0,1 % Alkohol. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,0 ‰ Alkohol. Die Destillationsdauer betrug in diesem Falle 6 Stunden! — Bedeutende Fehlerquelle.

Versuch 4.

5 ccm Blutflüssigkeit + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm aufgefüllt — gemessen: 0,012 ‰ Alkohol.

Versuch 5.

10 ccm Blutflüssigkeit + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm 0,1 %iges Alkohol. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,2 ‰ Alkohol.

Versuch 6.

10 ccm Blutflüssigkeit (am anderen Tage) + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,038 ‰ Alkohol.

Versuch 7.

10 ccm desselben Blutes + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm 0,1 % Alkohol. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,232 ‰ Alkohol.

Versuch 8.

5 ccm Blut B. + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,01 ‰ Alkohol.

Versuch 9.

Genau wie der vorige. Dasselbe Blut. Gemessen: 0,01 ‰ Alkohol.

Versuch 10.

5 ccm Blut B. 3 Tage später entnommen + 5 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,064 ‰ Alkohol.

Versuch 11.

5 ccm desselben Blutes + 5 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm 0,1 %igen Alkohol. — Das Blut mit Alkohol 4 Stunden vor der Destillation auf 37° erwärmt gehalten. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,186 ‰ Alkohol. (Alkoholabbau in vitro.)

Versuch 12.

20 ccm Blut K. + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasser. — Destillat auf 100 ccm — gemessen: 0,01‰ Alkohol.

Versuch 13.

Genau wie der vorige Versuch mit demselben Blute. Gemessen: 0,01‰ Alkohol.

Der Fehler kann bei diesen Versuchen 1—13, da jedes Mal das Destillat auf 100 ccm aufgefüllt war, bis zu ± 0,006‰ betragen. In den folgenden Versuchen wurde das Destillat stets nur bis auf 50 ccm aufgefüllt. Die mögliche Fehlerquelle verringert sich daher bei diesen Versuchen auf ± 0,003‰.

Versuch 14.

20 ccm Blut K. + 10 ccm Natrium-Oxalatlösung + 20 ccm Wasserdestillat. Dauer 55 Minuten. Gemessen 0,022‰ Alkohol.

Versuch 15.

Ebenso mit demselben Blut. Destillationsdauer 45 Minuten. Gemessen: 0,021‰ Alkohol.

Versuch 16.

20 ccm Blut K. 3 Stunden später entnommen. Wie im vorigen Versuch. Destillationsdauer 50 Minuten. Gemessen: 0,026‰ Alkohol.

Versuch 17.

Dasselbe Blut. Destillationsdauer 45 Minuten. Gemessen: 0,022‰ Alkohol.

Versuch 18.

20 ccm Blut K. (mehrere Tage später entnommen). Destillationsdauer 40 Minuten. Gemessen: 0,0066‰ Alkohol.

Versuch 19.

Dasselbe Blut. Destillationsdauer 50 Minuten. Gemessen 0,0066‰ Alkohol.

XXV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Untersuchungen über Alkohol.

II. Mitteilung: Über den Alkoholgehalt des menschlichen Blutes im nüchternen Zustand, nach Kohlehydratzufuhr und nach Genuß geringer Alkoholmengen.

Von

Dr. Gottfried Kühn.

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 24. V. 1924.)

Es ist in mannigfacher Hinsicht eine Frage größter Wichtigkeit, ob sich im Tier- und Menschenblut unter normalen Verhältnissen Äthylalkohol findet, ohne daß solcher dem Organismus zugeführt worden ist.

Die ersten diesbezüglichen Arbeiten stammen von Hutson Ford (1) aus dem Jahre 1859. Er stellte im tierischen Gewebe präformierten Alkohol qualitativ fest.

Eine quantitative Alkoholbestimmung im tierischen Organismus wurde erst wesentlich später möglich, etwa zu Beginn des Jahrhunderts. Sie war an den Ausbau mikrochemischer Methoden gebunden. Die Werte, die für Tierblut und Tierorgane gefunden wurden, betrugen 0,0001 bis 0,0083%. Es handelt sich also um minimale Mengen. In der zuverlässigen Arbeit von Pringsheim (2) finden wir folgende Zahlen:

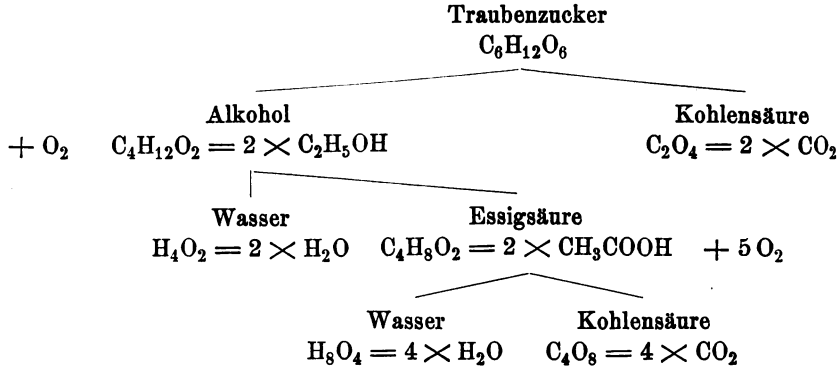
Kaninchenblut	0,0018%	Alkohol
Rattenmuskel	0,0028 »	»
Rattenleber	0,0023—0,0020 »	»

Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung am Menschen machte Schweisheimer (3) im Jahre 1913. Er fand im Blut eine durchschnittliche Alkoholkonzentration von 0,002 955—0,003 668%

Nach alledem steht heutzutage fest, daß normalerweise im Blut und in den Organen von Warmblütern und im Blute des Menschen Alkohol vorkommt, ohne daß solcher vorher zugeführt wurde. Es erhebt sich nun zunächst die Frage nach dessen Herkunft.

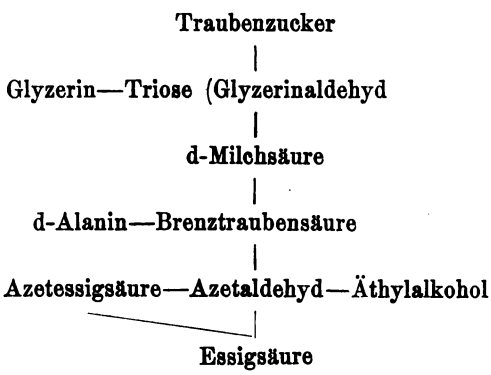
Bekanntlich werden die als Nahrung genossenen Kohlehydrate durch diastatische Fermente, wie sie der Mundspeichel und Pankreassaft enthalten, in ihre Polymerisationsprodukte — Dextrine, Maltosen, Dextrosen — gespalten und als Traubenzucker von der Darmschleimhaut resorbiert, um dem Pfortaderblut und weiter der Leber zugeführt zu werden. Beim Menschen haben wir unter normalen Verhältnissen einen Blutzuckergehalt von 0,1%.

Das Entstehen von Alkohol stellte sich Ford so vor, daß der Traubenzucker $C_6H_{12}O_6$ in Alkohol C_2H_5OH und Kohlensäure CO_2 gespalten werde. Der Alkohol sollte unter Entstehen von Wasser zu Essigsäure CH_3COOH, diese zu Kohlensäure und Wasser oxydiert werden, etwa nach folgendem Schema:



Andere nehmen an, daß die Kohlehydrate schon vor ihrer Umwandlung in Traubenzucker im Magen-Darmtraktus einer durch Bakterien oder Hefepilze verursachten alkoholischen Gärung anheim fielen, und daß der so entstandene Alkohol nach Resorption durch die Magen-Darmwand ins Blut gelangte.

Heute wissen wir, daß die Entstehung von Alkohol aus Traubenzucker im Organismus ein recht komplizierter Vorgang ist, bei dem allerlei Zwischen- und Nebenprodukte entstehen, ehe es zur völligen Oxydation zu Kohlensäure und Wasser, dem endgültigen Schicksal der Kohlehydrate, kommt. Am besten wird dieser Vorgang durch ein Schema veranschaulicht, wie es Embden (4) im Jahre 1922 aufgestellt hat:



Zusammenfassend ist festzustellen, daß der Äthylalkohol ein normales Intermediärprodukt des Kohlehydratstoffwechsels ist und somit kein Protoplasmagift sein kann, sofern er eine gewisse Konzentration nicht überschreitet.

Schon Schweisheimer stellte fest, daß der Blutalkoholgehalt gewissen Schwankungen unterworfen sei, die zum Teil von der Nahrungsaufnahme abhängig sein sollten. Seine Versuche mit ausschließlicher Kohlehydraternährung haben jedoch zu keinem endgültigen Ergebnis geführt.

Weiterhin ist von Interesse die Frage der

Beeinflussung des Blutalkoholgehaltes durch Alkoholgenuß.

Darüber liegen zahlreiche Arbeiten vor: Schweisheimer sagt zusammenfassend: »Genossener Alkohol geht als solcher in das menschliche Blut über; im Blute von Betrunkenen ist er in beträchtlicher Menge nachweisbar (höchstgefundener Wert 0,2266 %)«.

Wir wissen, daß per os eingeführter Alkohol im Magen und Darm resorbiert wird, ins Blut gelangt und zum weitaus größten Teil zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Ein Bruchteil wird im Harn, verschwindend geringe Mengen durch Lungen, Darm und Haut ausgeschieden.

Von wesentlichem Einfluß auf die Alkoholresorption und -oxydation sind zwei Momente:

1. der Füllungszustand des Magens,
2. die Gewöhnung des betreffenden Individuums an Alkohol.

Zu Punkt 1 sagt Widmark (5): »Wenn der Alkohol unmittelbar nach einer kräftigen Mahlzeit genossen wird, ist die Konzentration (im Blute) bedeutend niedriger ($^1/_5$) als bei Genuß auf nüchternen Magen. Wird der Alkohol unmittelbar vor einer kräftigen Mahlzeit genossen, erreicht er gleichfalls nicht so hohe Konzentration (im Blut) wie auf nüchternen Magen.«

Zu Punkt 2 heißt es bei Pringsheim: »An Alkohol gewöhnte Tiere verbrennen den Alkohol schneller als nicht gewöhnte, in etwa $^2/_3$ der Zeit, welche die nicht gewöhnten Tiere brauchen.«

Schweisheimer kommt zu dem gleichen Ergebnis: »Die Konzentration des ins Blut übergegangenen Alkohols ist beim nicht gewöhnten Organismus höher als beim gewöhnten«.

Ein zusammenfassendes Bild von der Beeinflussung des Blutalkoholgehaltes durch Alkoholgenuß gibt Schweisheimer am Schlusse seiner Arbeit: »Im Blut des nicht gewöhnten Organismus ist der größte Alkoholgehalt nach $1^1/_2$—2 Stunden erreicht, er hält sich einige Zeit auf ungefähr gleicher Höhe und fällt langsam ab; beim gewöhnten Organismus steigt der Alkoholgehalt sehr rasch zu seinem Kulminationspunkt auf und fällt nach kurzem Verweilen auf der Höhe rascher ab«.

Schweisheimer findet also bestätigt, was lange vor ihm schon Gréhant festgestellt hatte: ein Ansteigen des Blutalkoholgehaltes nach Alkoholzufuhr, ein Stehenbleiben auf maximaler Höhe (»Gréhantsches Plateau«) und ein langsames Absinken zur Norm.

Zu berücksichtigen ist, daß alle diese Versuche mit relativ großen Alkoholmengen angestellt wurden. Schweisheimer z. B. gibt etwa 1 l eines 10,35%igen Weines.

Auf die oben erwähnte Ausscheidung des Alkohols im Urin ist noch mit einem Worte einzugehen.

Widmark glaubt festgestellt zu haben, daß »man durch Bestimmung des Alkoholgehaltes des Harns eine Auffassung von dem Alkoholgehalt des Organismus nach Genuß von Alkohol erhalten könne. Diese Auffassung gründet sich auf Versuche, welche zeigen, daß der vor kurzem ausgeschiedene Harn nahezu dieselbe Alkoholkonzentration wie die des Blutes aufweist, sowie daß diese Konzentration durch Veränderungen der Diurese nicht geändert wird«.

Demgegenüber kommt R. Miles (6) zu dem Ergebnis, daß »the alcohol-concentration in venous blood and urine is not identical and does not run parallel, during the first two hours after ingestion«.

Ein ähnliches Ergebnis, im Gegensatz zu Widmark, finden wir bei Thurm (7): »Geringe Mengen Alkohol bewirken beim Menschen keine Alkoholausscheidung durch die Niere. Größere Mengen bewirken eine Ausscheidung, die sich bei steigenden Dosen wesentlich stärker vermehrt als dem eingenommenen Alkohol entspricht«.

Solange also über diesen Punkt noch keine einheitliche Auffassung herrscht, bleibt zur Bestimmung des Blutalkoholgehaltes nur die direkte Untersuchung des Blutes der einzig gangbare Weg; die Bestimmung aus dem Urin, die für die Versuchsperson allerdings etwas bequemer ist, muß vorläufig abgelehnt werden.

Im folgenden soll nun untersucht werden

1. ob der normale Alkoholgehalt des Blutes bei abstinenten Individuen im morgendlich nüchternen Zustand starken Schwankungen unterworfen ist — worauf schon Schweisheimer hinwies — oder nicht;

2. ob eine reichliche, so gut wie ausschließlich aus Kohlehydraten bestehende Mahlzeit beeinflussend auf den Blutalkoholgehalt wirkt, und in welchem Sinne;

3. ob eine einmalige geringe Alkoholzufuhr — zwei Flaschen leichtes Bier — im Verein mit einer kräftigen, kohlehydratarmen Mahlzeit eine Steigerung des Blutalkoholspiegels bewirkt, und in welchem Sinne;

4. in welchem Verhältnis die in 2. und 3. gefundenen Ergebnisse zueinander stehen.

Die Versuchsanordnung war so getroffen, daß bei den Versuchspersonen im morgendlich nüchternen Zustand vor Anstellung des Versuches ein Null-, Nüchtern- oder Normalwert festgestellt wurde, der den Anfangspunkt der Blutalkoholkurve darstellte. Diese Feststellung, die von den bisherigen Untersuchern nie vorgenommen worden war, erschien durchaus wünschenswert im Hinblick auf einen einheitlichen Ausgangspunkt aller Kurven.

Die Untersuchung des Blutes auf Alkohol wurde mit Hilfe der von Kionka und Hirsch (8) angegebenen interferometrischen Methode vorgenommen.

Als Versuchspersonen dienten Studenten, die sich in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatten. Sie waren 21—26 Jahre alt und vollkommen gesund. Auf Grund der heutigen wirtschaftlichen Notlage der deutschen Studentenschaft waren sie als abstinent anzusprechen, insofern als es ihnen nur selten und nur bei besonderen Gelegenheiten möglich war, Alkohol zu genießen, und selbst dann noch in sehr mäßigen Mengen. Insbesondere wurde stets darauf geachtet, daß die Betreffenden mindestens 3 Tage vor dem Versuch keinen Alkohol zu sich genommen hatten.

Die Versuche wurden im einzelnen wie folgt vorgenommen. Nachdem die Versuchsperson am Abend vorher, also 12—15 Stunden vor dem Versuchsbeginn, die letzte Nahrung zu sich genommen hatte, fand am Morgen noch nüchtern die erste Blutentnahme statt, die der Bestimmung des Nullwertes diente. Sogleich danach wurde ein kohlehydratreiches Frühstück gegeben und in bestimmten Intervallen nach Beendigung desselben noch dreimal, im ganzen also viermal, Blut entnommen, und zwar jedesmal 20 ccm, im ganzen also 80 bis 90 ccm Blut. Während der ganzen Dauer des Versuches, also bis gegen 3 Uhr nachmittags durften die Betreffenden nichts genießen. — Bei der Blutentnahme zeigte es sich, daß eine so weitgehende Desinfektion der Haut mit Wasser und Seife, Sublimat und Äther, wie sie Schweisheimer vornahm, unnötig ist. Es genügt vollkommen, die Ellenbeuge ein paarmal mit Äther oder auch Alkohol kräftig abzureiben. Die Befürchtung Schweisheimers, daß durch Alkoholdesinfektion der Blutalkohol beeinflußt werde, trifft nicht zu,

wenn man die Haut durch vorherige Waschung usw. nicht entfettet und somit eine etwaige Resorption (allerdings nur minimster Mengen von Alkohol!) begünstigt, und wenn man erst punktiert, nachdem der Alkohol verdunstet ist. — Man punktiert mit einer ausgekochten, sehr scharfen Flügelkanüle, die einmal eine kurz abgeschrägte Spitze haben muß, zum anderen möglichst weit sein soll, damit die Blutentnahme möglichst rasch erfolgt und Gerinnselbildung vermieden wird. Die Punktion selbst erfolge mit kurzem Ruck in die gut gestaute und durch Anspannen der Haut gut fixierte Vene; so vermeidet man bei dicken Kanülen unnötige Schmerzen. Ebenso ruckartig entfernt man nach vorheriger Lösung der Staubinde die Kanüle wieder; Elevation des Armes und ein steriler Tupfer sorgen ausreichend für Blutstillung. Irgendwelche Entzündungen oder gar Infektionen und Funktionsstörungen wurden bei diesem Verfahren niemals beobachtet. Überhaupt erfreuten sich die Versuchspersonen während und nach den Versuchen stets des besten Wohlseins; nur in drei Fällen wurde in Rücksicht auf eine leichte Übelkeit von der vierten Blutentnahme Abstand genommen (Versuch 6, 13 und 17). Die Ursache hierfür ist bei Fall 6 und 17 wohl in der schwülen Witterung zu suchen, infolge deren die Versuchspersonen das ihnen vorgesetzte Frühstück nur widerstrebend verzehrten. Bei Fall 13 wurden bei der dritten Blutentnahme 40 ccm Blut entnommen, wovon 20 ccm für andere Zwecke benötigt wurden. Offenbar hat der Verlust von 80 ccm Blut innerhalb von $2^1/_4$ Stunden doch eine gewisse Mattigkeit und Übelkeit verursacht, welch letztere durch den hohen Fettgehalt des Frühstücks noch vermehrt wurde. Übrigens befanden sich diese drei Blutspender bereits am Spätnachmittag wieder vollkommen wohl.

Die bei jeder Entnahme gewonnenen 20 ccm Blut wurden in einem mit 5 ccm einer 2%igen Natriumoxalatlösung gefüllten Meßzylinder aufgefangen, um die Gerinnung zu verhüten, und mit 25 ccm Aqua destillata verdünnt. Dieses Gemisch wurde sofort der Destillation unterworfen und etwa die Hälfte[1]) abdestilliert bei einer Temperatur von 35—48° C im Wasserbade und 30—20 mm Hg, was durchschnittlich $^3/_4$—1 Stunde Zeit in Anspruch nahm. Das Destillat wurde mit Aqua destillata auf 50 ccm aufgefüllt und interferometrisch untersucht. Hierbei entspricht die Strahlenablenkung um ein Trommelteil (Tt) einem Alkoholgehalt von 0,0003% (8).

1) Pringsheim, a. a. O., S. 155: »Einige Vorversuche zeigten, daß es genügte, nur ein Drittel des Gesamtvolumens abzudestillieren«. Ähnlich Schweisheimer.

Es folgt die Wiedergabe der

Versuchsprotokolle.

Protokoll 1.

cand. med. G. K.

Frühstück: 15 g Kakao, 30 g Zucker, 500 g Weißbrötchen, 500 g Marmelade. Sa.: 2310 Kal.[1])

Nullwert	17 Tt	= 0,0051%	Alkohol
Nach[2]) 1¾ Stunden	27 »	= 0,0081 »	»
» 3½ »	29 »	= 0,0087 »	»
» 4¾ »	28 »	= 0,0084 »	»

Protokoll 2.

cand. med. M. F.

Frühstück: 15 g Kakao, 30 g Zucker, 500 g Weißbrötchen, 125 g Kunsthonig. Sa.: 1760 Kal.

Nullwert	7 Tt	= 0,0021%	Alkohol
Nach 2¼ Stunden	26 »	= 0,0078 »	»
» 4½ »	23 »	= 0,0069 »	»
» 8¼ »	5 »	= 0,0015 »	»

Protokoll 3.

stud. chem. C. W.

Frühstück: wie bei Versuch 1.

Nullwert . . .	5 Tt	= 0,0015%	Alkohol
Nach 1 Stunde.	7 »	= 0,0021 »	»
» 3 Stunden	5 »	= 0,0015 »	»
» 6 »	6 »	= 0,0018 »	»

Protokoll 4.

cand. med. F. H.

Frühstück: wie bei Versuch 2.

Nullwert . . .	5 Tt	= 0,0015%	Alkohol
Nach 1 Stunde.	7 »	= 0,0021 »	»
» 4 Stunden	7 »	= 0,0021 »	»
» 6¼ »	12 »	= 0,0036 »	»

---

1) Tabelle nach König:

100 g	E	F	K	Kal.
Weißbrot	6,1	0,4	51,1	239
Zucker	—	—	97,9	391
Kakao	8.5	26,7	32,8	423
Kunsthonig	—	—	79,1	316
Marmelade 55% Zucker	—	—	47	190

2) D. h. 1¾ Stunden nach Beendigung des Frühstücks, s. oben!

Protokoll 5.

cand. med. R. G.

Frühstück: wie bei Versuch 2.

Nullwert . . .	5 Tt	= 0,0015 %	Alkohol
Nach 1 Stunde.	7 »	= 0,0021 »	»
» 3 Stunden	8 »	= 0,0024 »	»
» 6 »	14 »	= 0,0042 »	»

Protokoll 6.

cand. med. M. F. (vgl. Versuch 2).

Frühstück: 15 g Kakao, 30 g Zucker, 500 g Weißbrötchen, 250 g Kunsthonig. Sa.: 2150 Kal.

Nullwert	17 Tt	= 0,0051 %	Alkohol
Nach $2^1/_2$ Stunden	4 »	= 0,0012 »	»
» $4^1/_2$ »	4 »	= 0,0012 »	»

Die 4. Blutentnahme unterblieb mit Rücksicht auf das reduzierte Wohlbefinden der Versuchsperson.

Protokoll 7.

stud. chem. C. W. (vgl. Versuch 3).

Frühstück: 15 g Kakao, 30 g Zucker, 500 g Weißbrötchen, 250 g Marmelade. Sa.: 1800 Kal.

Nullwert	5 Tt	= 0,0015 %	Alkohol
Nach $^3/_4$ Stunden	7 »	= 0,0021 »	»
» 3 »	2 »	= 0,0006 »	»
» $5^3/_4$ »	5 »	= 0,0015 »	»

Protokoll 8.

cand. med. G. K. (vgl. Versuch 1).

Frühstück: wie bei Versuch 6.

Nullwert . . .	8 Tt	= 0,0024 %	Alkohol
Nach 1 Stunde.	9 »	= 0,0027 »	»
» 3 Stunden	10 »	= 0,0030 »	»
» 5 »	12 »	= 0,0036 »	»

Protokoll 9.

cand. med. G. K. (vgl. Versuch 1 und 8).

Frühstück: wie bei Versuch 6.

Nullwert	7 Tt	= 0,0021 %	Alkohol
Nach $1^1/_2$ Stunden	8 »	= 0,0024 »	»
» 3 »	5 »	= 0,0015 »	»
» 6 »	4 »	= 0,0012 »	»

Protokoll 10.

cand. med. D. H.

Frühstück: wie bei Versuch 7.

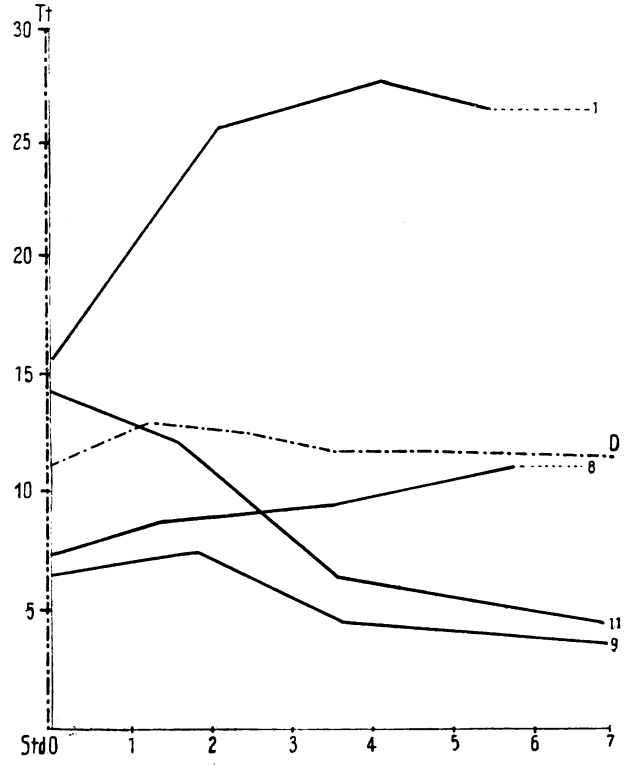
Nullwert	2 Tt	= 0,0006 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	0 »	= 0,0000 »	»
» 3¼ Stunden	2 »	= 0,0006 »	»
» 6¼ »	5 »	= 0,0015 »	»

Protokoll 11.

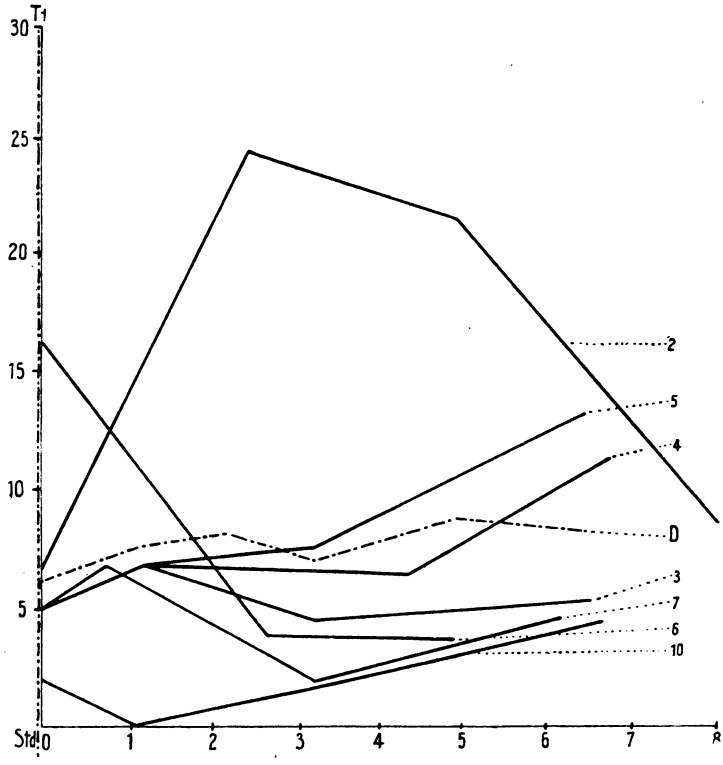
cand. med. G. K. (vgl. Versuch 1, 8 und 9).

Frühstück: wie bei Versuch 6.

Nullwert	15 Tt	= 0,0045 %	Alkohol
Nach 1¼ Stunden	13 »	= 0,0039 »	»
» 3 »	7 »	= 0,0021 »	»
» 6 »	5 »	= 0,0015 »	»



Kurve 1. Versuch 1, 8, 9 und 11. Durchschnittswert: —.



Kurve 2. Versuch 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 10. Durchschnittswert: —.

In ganz analoger Weise wurden die Versuche mit Alkoholzufuhr vorgenommen, nur wurde anstatt des kohlehydratreichen Frühstücks ein möglichst kohlehydratarmes gegeben.

Protokoll 1 (12).

cand. med. G. K.

Frühstück: 100 g Brötchen, 125 g Rindgehacktes, roh, mit Salz und Zwiebeln; 600 ccm einer 3%igen wässerigen Alkohollösung = 17,945 ccm Alc. abs. Sa.: 600 Kal.

Nullwert	2 Tt	= 0,0006%	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	8 »	= 0,0024 »	»
» $2^1/_4$ Stunden	5 »	= 0,0015 »	»
» $3^3/_4$ »	1 »	= 0,0003 »	»

Da sich das Frühstück als zu knapp bemessen erwies, wurde im folgenden gesteigert.

Protokoll 2 (13).

stud. chem. C. W.

Frühstück: 200 g Brötchen, 125 g Schweinegehacktes, roh, mit Salz und Zwiebeln, 125 g Margarine, 2 Flaschen helles Bier (je 46 : 100, 10,1 % Stammwürze, 2,9 % Alkohol = 26,68 ccm Alc. abs). Sa.: 2010 Kal.[1])

Nullwert	5 Tt	= 0,0015 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	15 »	= 0,0045 »	»
» 2¼ Stunden	8 »	= 0,0024 »	»

Die 4. Blutentnahme wurde in Rücksicht auf das Unwohlsein des Blutspenders nicht vorgenommen.

Protokoll 3 (14).

cand. med. D. H.

Frühstück: wie bei Versuch 2 (13).

Nullwert	3 Tt	= 0,0009 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	20 »	= 0,0060 »	»
» 2¼ Stunden	14 »	= 0,0042 »	»
» 3¾ »	5 »	= 0,0015 »	»

Da der hohe Fettgehalt des Frühstücks als lästig empfunden wurde, wurde auf Kosten der Kalorienzahl nochmals variiert.

Protokoll 4 (15).

stud. chem. C. W. (vgl. Versuch 2 [13]).

Frühstück: 250 g Schweinegehacktes, 65 g Margarine, 200 g Brötchen, 2 Flaschen Bier (wie oben). Sa.: 1700 Kal.

Nullwert	4 Tt	= 0,0012 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	17 »	= 0,0051 »	»
» 2¼ Stunden	12 »	= 0,0036 »	»
» 3¾ »	4 »	= 0,0012 »	»

Protokoll 5 (16).

cand. med. G. K. (vgl. Versuch 1 [12]).

Frühstück: wie bei Versuch 4 (15).

Nullwert	7 Tt	= 0,0021 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	21 »	= 0,0063 »	»
» 2¼ Stunden	19 »	= 0,0057 »	»
» 3¾ »	8 »	= 0,0024 »	»

1) Tabelle nach König:

100 g	E	F	K	Kal.
Weißbrot.	6,1	0,4	51,1	239
Rindgehacktes, roh . .	20	2,7	—	121
Schweinegehacktes, roh	19,6	6	—	150
Margarine	0,5	84,5	0,4	790
Helles Bier 3 % . . .	—	—	—	40

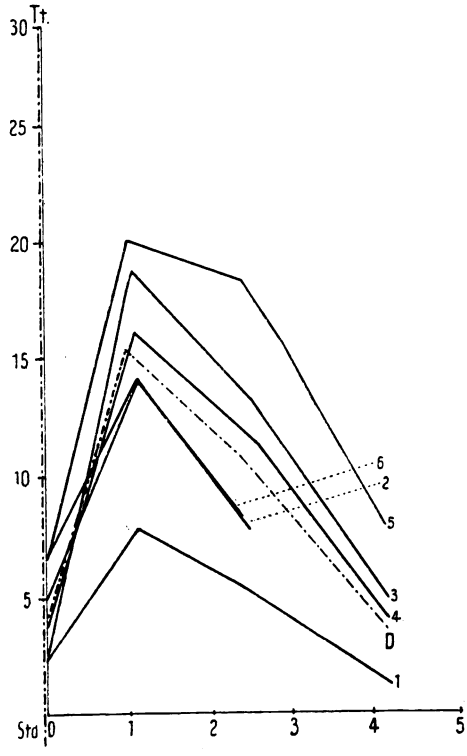
Protokoll 6 (17).

cand. med. G. K. (vgl. Versuch 1 [12] und 5 [16]).

Frühstück wie bei Versuch 4 (15), jedoch nur 650 ccm Bier (18,85 ccm Alc. abs.), vgl. Versuch 1 (12). Sa.: 1600 Kal.

Nullwert	7 Tt	= 0,0021 %	Alkohol
Nach 1 Stunde. .	15 »	= 0,0045 »	»
» $2^1/_4$ Stunden	8 »	= 0,0024 »	»

Mit Rücksicht auf das reduzierte Wohlbefinden des Blutspenders wurde von der 4. Blutentnahme Abstand genommen.



Kurve 3. Versuch 1—6 (Alkohol). Durchschnittswert: —.

I. Der Blutalkoholgehalt im nüchternen Zustand.

Betrachten wir die Nullwerte, — die uns ja den normalen Blutalkoholgehalt angeben, — aller 17 Kurven, so finden wir, daß dieser

recht erhebliche Schwankungen aufweist. Wir finden Werte von 2—17 Trommelteilen, entsprechend einem Alkoholgehalt von 0,0006 bis 0,0051% (!). Der überwiegende Teil dieser Kurven (14) bewegt sich allerdings in seinen Nüchternwerten zwischen 2—7 Tt, also 0,0006—0,0021% Alkohol. Die drei Kurven 1, 6, 11, die erheblich höhere Nullwerte aufweisen, unterscheiden sich insofern etwas von den anderen, als sie nach einer Periode häuslicher Ernährung angestellt sind, worauf später noch einzugehen sein wird.

Wir stellen fest, daß diese Nullwertschwankungen nicht nur individuell bedingt sind, sondern auch bei ein und derselben Versuchsperson zu verschiedenen Zeiten nachweisbar sind.

Eine Erklärung für diese Tatsache wird vielleicht in folgendem zu suchen sein. Wir wissen, daß die als Traubenzucker resorbierten Kohlehydrate in Leber und Muskulatur in Form von Glykogen aufgespeichert werden, um im Bedarfsfalle dem Blute wieder zugeführt zu werden. Dieser Bedarfsfall ist bei Muskelarbeit jeder Art gegeben. Hierbei wird Glykogen in Traubenzucker gespalten, und aus diesem entsteht, wie oben gezeigt, auf dem Wege über die Milchsäure Alkohol. Es wird also bei jeder Muskelarbeit der Alkoholgehalt des Blutes im Sinne der Steigerung beeinflußt werden, wobei unter Muskelarbeit nicht nur gesteigerte Funktion der Extremitäten zu verstehen ist, sondern beispielsweise auch forzierte Atmung, aufrechte Haltung und dergleichen.

Für die Nullwerte haben wir also als Durchschnittswerte in unseren Versuchen folgende Zahlen gefunden: Bei Berücksichtigung sämtlicher 17 Kurven ergibt sich ein Durchschnittswert von 7,117 Tt = 0,0021351% Alkohol. Bei Fortlassen der erwähnten Kurven 1, 6, 11 ergibt sich ein Durchschnittswert von 5,143 Tt entsprechend 0,0015429% Alkohol, d. h. 15 mg pro Liter.

Auf jeden Fall sind diese Werte niedriger als die, welche Schweisheimer fand: Er gibt als Durchschnittswert 0,003321% Alkohol im normalen Blut an. Die Differenz ist wohl durch die verbesserte Untersuchungsmethode bedingt. Schweisheimer weist selbst darauf hin, daß der Farbumschlag bei der Nicloux-Widmarkschen Methode sowohl durch Alkohol als auch durch andere oxydable Substanzen gegeben wird, deren ja im Organismus verschiedene vorkommen; es sei hier nur an das Azeton erinnert, das sich auch unter normalen Verhältnissen im Blute findet.

Die Annahme Schweisheimers, daß der normale Blutalkoholgehalt gewissen Schwankungen unterworfen sei, wird also auch durch unsere Versuche bestätigt.

II. Der Blutalkoholgehalt nach Kohlehydratzufuhr.

Wir wenden uns nun den Kurven zu, wie sie durch die Versuche 1—11 gegeben sind (s. Tabelle 1 und 2). Hier fehlt offenbar jede Gesetzmäßigkeit. Wir verzeichnen rapides Ansteigen, steilen Absturz, langsames An- und Absteigen, wellenförmigen Verlauf. Etwa die Hälfte der Kurven zeigt zunächst ein Absinken von Anfang an, dem erst später ein allmähliches Ansteigen folgt. Wir finden weiter bei ein und derselben Versuchsperson absolut diskrepante Kurven (s. Tabelle 1 und 2, Kurve 2 und 6), auf der anderen Seite annähernd kongruente Kurven bei ganz verschiedenen Individuen (s. Tabelle 2, Kurve 4 und 5). Das Gesamtbild dieser regellosen Werte, dargestellt durch die Durchschnittskurven in Tabelle 1 und 2 zeigt so gut wie gar keine Schwankung, erweckt den Eindruck, als werde der normale Blutalkoholgehalt durch Zufuhr von Kohlehydraten selbst in erheblichen Mengen und in leicht resorbierbarer Form keineswegs irritiert. Reduzieren wir sämtliche »Kohlehydratkurven« in ihren Nüchternwerten auf eine Nullinie, zeichnen also die Kurven nach der positiven und negativen Seite und vergleichen dann das erreichte Maximum und Minimum, so bekommen wir eine Differenz von 32 Tt. Diese Differenz — ich nenne sie kurzweg »absolute Schwankung« — ist also recht beträchtlich (0,0096% Alkohol).

1. Blut-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. ent-	+10	+19	+2	+2	+2	−13	+2	+1	+1	−2	−2
3. nah-	+12	+16	0	+2	+3	−13	−3	+2	−2	0	−8
4. me	+11	−2	+1	+7	+9	−	0	+4	−3	+3	−10
Kurve Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Um nun in diese offenbare Irregularität der Blutalkoholkurven einen inneren Zusammenhang zu bringen, ist es nötig, daran zu erinnern, daß wir es bei der Entstehung des Alkohols aus den Kohlehydraten mit einem erst später nach der Resorption im Blute auftretenden Intermediärprodukt zu tun haben. Hier finden wir die erste Erklärung für die Regellosigkeit der Kurven: die Resorption der Kohlehydrate ist ein Vorgang, der sowohl bei den einzelnen Individuen verschieden verläuft als auch bei ein und demselben Menschen von verschiedenen Umständen beeinflußt wird. Es ist sicher nicht gleichgültig, ob das Frühstück mit gutem Appetit verzehrt oder nur widerwillig als Zwangsnahrung genossen wird (Pawlows »psychischer Saft!«). Es ist ferner zu berücksichtigen, daß ein Teil der Versuchspersonen zeitweise geraucht hat und daß Nikotin

nicht ohne Wirkung auf die Verhältnisse der Resorption ist (Verdauungszigarre!). Endlich, und das ist wohl der wesentlichste Faktor, ist die diastatische Wirkung des Speichels und Pankreassaftes individuell sehr verschieden (Biedermann-Schulz 9) und von verschiedenen Faktoren (Tageszeit, Art der eingenommenen Nahrung) abhängig (Zange 10).

Sind nun die Kohlehydrate in Form von Traubenzucker resorbiert, so wird ihre Weiterverarbeitung im Blute wieder nicht nach einem starren Schema verlaufen. Bei dem einen werden sie schneller abgebaut werden, bei dem anderen langsamer; in diesem Falle werden wir eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes, eine Glykämie, vermuten dürfen. Von welchem Einfluß Muskelarbeit auf die Alkoholentstehung ist, wurde bereits erwähnt. Endlich wird die glykogenspeichernde Funktion der Leber, — die somit auf eine Entzuckerung und damit Entalkoholisierung des mit Zucker abnorm angereicherten Blutes hin arbeitet, — beeinflußbar sein, in erster Linie durch die Art der vorausgegangenen Ernährung. Praktisch besagt das folgendes: Der Student, der am Semesterschluß in die Ferien fährt, ist auf Kohlehydraternährung eingestellt, denn Eiweiß und Fett sind Dinge, die er nur daheim in größeren Mengen erhält. Daß hier tatsächlich eine Einstellung auf eine bestimmte Ernährungsart vorliegt, erhellt daraus, daß der Student während der ersten Ferientage in sehr vielen Fällen wenig ißt zum Erstaunen seiner Angehörigen, bis er nach einigen Tagen beginnt, das im Semester Versäumte durch gesteigerte Nahrungsaufnahme nachzuholen. Er muß sich also erst umgewöhnen. Kehrt er nun ins Semester zurück, so wird auf Grund der vorangegangenen verhältnismäßig kohlehydratarmen Ernährung eine plötzliche reichliche Kohlehydratzufuhr — wie sie das Versuchsfrühstück darstellt — eine Neueinstellung bedeuten; die Leber, die ja im Kohlehydratstoffwechsel die Hauptrolle spielt, wird mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit anders reagieren als etwa am Semesterschluß. Wie, — das bleibe dahingestellt. Man wird vielleicht an eine vorübergehende Glykosurie denken müssen, an eine Art Insuffizienz der Leber, die angebotenen Zuckermengen in Glykogen in dem Maße umzusetzen, als es die Zufuhr von Zucker erfordert. In diesem Sinne sind vielleicht die besonders auffälligen Kurven 1 und 11 (Tabelle 1) und 2 und 6 (Tabelle 2) zu bewerten, die im Anschluß an die Ferien bzw. längeren Aufenthalt der Versuchsperson in der Heimat aufgenommen sind.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß eine eindeutige und einheitliche Beeinflussung des Blutalkoholgehaltes durch eine einmalige

Kohlehydratzufuhr nicht stattfindet. Es sind der Momente zu viele, die das Auftreten des Alkohols als intermediäres Stoffwechselprodukt beeinflussen.

III. Der Blutalkoholgehalt nach Zufuhr einer geringen Alkoholmenge.

Ein wesentlich anderes Bild bieten die sechs Kurven nach Alkoholzufuhr bei gleichzeitiger kräftiger Mahlzeit. Sie zeigen einen steilen Anstieg um durchschnittlich 11 Tt = 0,0033%, erreichen nach etwa 1 Stunde ihr Maximum und fallen dann stetig und allmählich ab. Dasselbe Verhalten zeigt die Durchschnittskurve. Von einem Grehantschen Plateau ist nach Zufuhr solch geringer Mengen (26,68 ccm Alc. abs.) nichts wahrzunehmen. Die Andeutung eines solchen bei Kurve 5 ist wohl nur scheinbar, indem hier das Maximum wahrscheinlich erst etwas später erreicht wurde, somit höher liegen würde als die Kurve angibt.

Weiter sehen wir, daß offenbar schon bei solch geringen Mengen eine Parallele besteht zwischen der Menge des zugeführten Alkohols und dem Steigen des Alkoholgehaltes im Blut. Denn von den Kurven 1, 5 und 6, die alle drei von derselben Versuchsperson stammen, sind 1 und 6 mit nur 18 ccm Alc. abs. angestellt, 5 dagegen mit 26 ccm. Von diesen ist 5 bei weitem die höchste, auch bei Reduktion der Nüchternwerte auf Null. Daß 6 noch eine Kleinigkeit höher ist als 1 (nach Reduktion der Anfangswerte auf Null!), liegt wohl daran, daß 1 mit absolutem Alkohol, 6 dagegen mit Bier angestellt wurde. Es macht sich bei 6 also der Einfluß des Stammwürzegehaltes geltend, der natürlich etwas veränderte Resorptionsbedingungen schafft.

Reduzieren wir auch hier, wie schon bei den Kohlehydratkurven, die Nüchternwerte auf eine Nullinie, so erhalten wir eine absolute Schwankung von 18 Tt = 0,0054% Alkohol. Diese Differenz ist also erheblich geringer als die, welche sich bei den Kohlehydratkurven ergab. Eine subjektiv oder objektiv wahrnehmbare Alkoholwirkung konnte übrigens in keinem Falle bei den Versuchspersonen konstatiert werden.

Kurve Nr.	1	2	3	4	5	6
1. Blutentnahme	0	0	0	0	0	0
2. »	+ 6	+ 10	+ 17	+ 13	+ 14	+ 8
3. »	+ 3	+ 3	+ 11	+ 8	+ 12	+ 1
4. »	— 1	—	2	0	1	—

Jedenfalls ist der gleichmäßige Verlauf der sechs Kurven nach Alkoholgenuß gegenüber den Kohlehydratkurven hervorzuheben. Es leuchtet ja auch ohne weiteres ein, daß Alkohol, der als solcher durch Resorption ins Blut gelangt, eine gleichmäßigere Kurve zeigen wird als solcher, der erst auf dem Umwege über den Intermediärstoffwechsel im Blute auftritt. Im zweiten Falle spielen, wie wir sahen, derart viel Momente mit, daß eine gleichmäßig verlaufende Kurve auch theoretisch nicht recht denkbar ist.

Zusammenfassung.

1. Der Blutalkoholgehalt eines nahezu abstinent lebenden Individuums nach mindestens dreitägiger Alkoholkarenz im morgendlich nüchternen Zustande ist in weiten Grenzen schwankend, sowohl individuell, als auch bei ein und derselben Person. Die Schwankungen bewegen sich zwischen 2 und 17 Interferometertrommelteilen, entsprechend 0,0006 und 0,0051% Alkohol, so daß sich im Durchschnitt ein normaler Blutalkoholgehalt von 0,0 021 351% ergibt, d. h. 21 mg pro Liter.

2. Eine einmalige reichliche Kohlehydratmahlzeit, selbst in an sich leicht resorbierbarer Form, verursacht keine einheitliche und eindeutige Schwankung des normalen Blutalkoholgehaltes.

3. Eine einmalige geringe Alkoholzufuhr — zwei Flaschen leichtes Bier — im Verein mit einer kräftigen kohlehydratarmen Mahlzeit hat eine objektiv meßbare, subjektiv noch nicht wahrnehmbare regelmäßige Steigerung des normalen Blutalkoholgehaltes um durchschnittlich 11 Interferometertrommelteile = 0,0033% Alkohol zur Folge, mit dem Höhepunkt nach etwa 1 Stunde und sich sofort anschließendem allmählichen Absinken, ohne Grehantsches Plateau.

4. Die Alkoholzunahme, welche nach einmaliger Alkoholzufuhr in Form von zwei Flaschen Bier bei Genuß einer kräftigen Mahlzeit im Blute auftritt, ist kleiner, als sie gelegentlich nach Kohlehydratzufuhr ohne Alkoholeinnahme beobachtet wird. Erstere betrug in unseren Versuchen durchschnittlich 0,0033% (in maximo 0,0051% = 17 Tt), letztere erreichte einen Höchstwert von 0,0057% = 19 Tt.

Literatur.

1. Wm. Hutson Ford, Über das normale Vorkommen von Alkohol im Blute. Journ. of the Elliott Soc. of Nat. Hist. Bd. 1, S. 43, Charleston 1859. Ref. Schmidts Jahrbücher Bd. 112, S. 148, Leipzig 1861. — 2. Josef Pringsheim, Chemische Untersuchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12, S. 143. — 3. Waldemar Schweisheimer, Der Alkohol-

gehalt des Blutes unter verschiedenen Bedingungen. Dtsch. Archiv f. klin. Medizin 1913, Bd. 109, S. 271. — 4. G. Embden, Über die Wege des Kohlehydratabbaues im Tierkörper. Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 401. — 5. Erik M. P. Widmark, Über die Konzentration des genossenen Alkohols im Blut und Harn unter verschiedenen Umständen. 1914. Skandinav. Archiv f. Physiologie 1916, Bd. 33, S. 85. — 6. Walter R. Miles, The comparative concentrations of alcohol in human blood and urine at intervals after ingestion. The journal of pharmacologie and experimental therapeutics 1923, Bd. 20, S. 265. — 7. Karl Thurm, Die Alkoholausscheidung im Urin. Inaug.-Diss. Gießen 1916. — 8. H. Kionka und P. Hirsch, Untersuchungen über Alkohol. I. Die Bestimmung des Äthylalkohols im Blute. Kritik der bisher üblichen Methoden. Ein neues Bestimmungsverfahren. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 103, S. 1. — 9. Biedermann-Schulz, Abderhaldens »Fermentforschung« 1920, Bd. 3, S. 70 und 72ff. — 10. Kurt Zange, Uber verschiedene Einflüsse auf die Wirksamkeit der Speicheldiastase. Inaug.-Diss. Jena 1923. — Weitere Literatur s. bei Pringsheim (2), Schweisheimer (3), Miles (6).

XXVI.

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien.

Weitere Beiträge zur biologischen Wertbestimmung von Filix mas.

Von

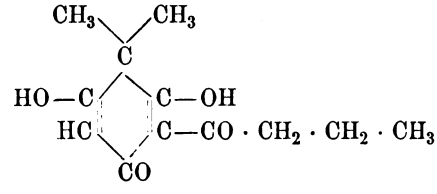
R. Wasicky und J. Becker.

(Eingegangen am 29. VI. 1924.)

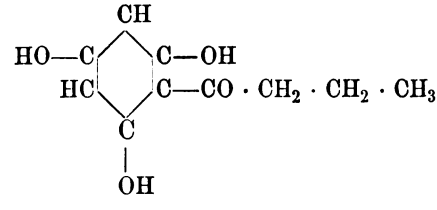
In einer früheren Mitteilung[1]) war über eine neue Methode der biologischen Wertbestimmung von Filix mas. berichtet worden. Es konnte gezeigt werden, daß Fische wegen ihrer Empfindlichkeit gegenüber den Filixgiften sich zur Prüfung der Droge bzw. der Filixpräparate sehr gut eignen. Die Untersuchung wurde in der Weise vorgenommen, daß zu mehreren in je 100 ccm Leitungswasser befindlichen kleinen Fischen die Giftlösung tropfenweise in abgestuften Konzentrationen zugefügt wurde. Die Giftmenge, durch welche der Tod des Fisches gerade in $^1/_2$ Stunde eintrat, wurde als Endtiter angesehen. Mit diesem Verfahren geprüfte Handelsextrakte erwiesen sich in ihrer Wirksamkeit als außergewöhnlich ungleichmäßig. Es wurde auch hervorgehoben, daß die Versuche einer mehrfachen Erweiterung bedurften. 1. Sollten Parallelversuche mit den üblichen chemischen Wertbestimmungen stattfinden; 2. waren, soweit es sich durchführen ließ, die Fehlergrenzen der Methode abzustecken; 3. war die Auswertung der zur Prüfung verwendeten Fische mit einer stabilen in ähnlicher Weise wie Filix wirkenden Testsubstanz sehr erwünscht. Die Fortsetzung der Versuche in den drei angegebenen Richtungen stellte sich um so notwendiger heraus, als biologische Wertbestimmungsmethoden in die Arzneibücher aufgenommen werden sollen, die Leistungsfähigkeit der biologischen Filixprüfung aber noch nicht ausreichend untersucht ist.

1) R. Wasicky, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 97, S. 454.

Was die Testsubstanz anbelangt, so wäre die zweckmäßigste ein stabiles Filixextrakt. Ein solches ist jedoch nicht zu erhalten, auch die Verwendung einzelner Filixsubstanzen stößt wegen deren schweren Zugänglichkeit und zum Teil auch wegen deren leicht eintretenden Veränderlichkeit auf Schwierigkeiten. Aus diesem Grunde wurde zum Phlorbutyrophenon gegriffen, das schön krystallisiert, ohne besondere Vorsichtsmaßregeln haltbar ist und in seinem chemischen und biologischen Verhalten den wirksamen Filixsubstanzen nahekommt. Die beiden folgenden Formeln veranschaulichen die nahe Verwandtschaft des Phlorbutyrophenons mit den Filixstoffen.



Filicinsäurebutanon (1,1-Dimethylphlorbutyrophenon)



Phlorbutyrophenon

Das Phlorbutyrophenon wurde nach der Vorschrift von P. Karrer[1]) dargestellt, der die Synthese dieser und anderer den Filixstoffen nahestehender Verbindungen, übrigens auch des Aspidinols[2]) durchgeführt hat. Die aus Phlorogluzin und Buttersäurenitril zu erhaltenden Krystallnadeln des Phlorbutyrophenons lösen sich schwer in warmem Wasser, aber für den biologischen Versuch in hinreichendem Maße. Für die Untersuchung stellt man mit warmem Wasser eine Lösung her (durchschnittlich 2—3%ig) und versetzt die Gefäße samt den Fischen mit den als notwendig angesehenen Konzentrationen des Phlorbutyrophenons.

Es folgen zwei Tabellen. Die eine stellt einen Auszug aus Versuchsprotokollen dar, die über die Empfindlichkeitsunterschiede ver-

1) P. Karrer, Helv. chim. Acta 1919, Bd. 2, S. 466.
2) P. Karrer und Widmer, Ebenda 1920, Bd. 3, S. 392.

schiedener Fische und des Regenwurms gegenüber Phlorbutyrophenon und zwei Filixextrakten berichten. Die zweite Tabelle enthält die Versuchsergebnisse, die bei der biologischen Prüfung einer Reihe von Handelsextrakten und gleichzeitig mit Phlorbutyrophenon am Rotauge erhalten wurden.

Es wurde gefunden, daß die verschiedenen Gattungen und Arten angehörenden Fische — es gelangten außer anderen Phoxinus laevis, Leuciscus rutilus, Squalius cephalus, Carassius auratus von 2—10 cm Länge zur Verwendung — annähernd gleich reagierten. Bei halbstündiger Einwirkung des Giftes betrugen die tödlichen Dosen Phlorbutyrophenon 0,02—0,032 g für je 100 ccm Flüssigkeit. Daß die Empfindlichkeit sich aber auch beträchtlich vom Durchschnitt entfernen kann, zeigt das Beispiel des Goldfisches, bei dem 0,05 g Phlorbutyrophenon den Tod in $^1/_2$ Stunde herbeiführten. Die Empfindlichkeit des Regenwurmes gegen Filixgifte fällt in denselben Wirkungsbereich wie jene der meisten benützten Fische. Aus den Tabellen ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Filixgiften jener gegenüber dem Phlorbutyrophenon nicht parallel gehen kann, daß also unter Berücksichtigung der verschiedenen Testempfindlichkeit aus Versuchen mit Tieren, die nicht der gleichen Art angehören, rechnerisch gezogene Schlüsse über die Wirkungsstärke verschiedener Präparate unzulässig sind. Die Anwendung des Testpräparates hat einzig den Zweck, Abweichungen von der gewöhnlich vorhandenen Reaktionsfähigkeit des verwendeten Versuchstieres festzustellen. Beim Rotauge betragen die wirksamen Phlorbutyrophenondosen 0,02—0,032 g. Es wäre jedoch verfehlt, die auf Grund der Testversuche errechneten Korrekturen der Filixdosen als den Gehalt an Filixsubstanzen nunmehr genau anzeigend anzusehen. Denn es ist schon nach den mit Phlorbutyrophenon und Filixextrakten angestellten Versuchen sicher, daß die Filixgifte in ihrer Gesamtheit nicht als biologische Einheit aufzufassen sind, sondern daß die einzelnen Gifte in ihrer Aufnahme, Verteilung, Zerstörung, Ausscheidung im Organismus sich ungleich verhalten. Erst nach Untersuchung der einzelnen Filixgifte in der angegeben Weise wären die Fehlergrenzen der Methode annähernd zu bestimmen. Eine große Bedeutung für die Beurteilung der Methode kommt den aus Tabelle 1 ersichtlichen Ergebnissen einer Untersuchungsreihe zu, bei der auf verschiedene Fische und Allobophora rosea und foetida Phlorbutyrophenon und Filixextrakte durch verschieden lange Zeit einwirken gelassen wurden. Es wurden Phlorbutyrophenon und zwei Handelsextrakte verschiedener Provenienz untersucht. Die kleinsten töd-

Tabelle 1.

Versuch Nr.	Versuchstiere	Phlorbutyrophenon in g	Zeit, in welcher der Tod eintrat	Die auf das Extrakt A berechnete tödliche Dosis in g	Zeit, in welcher der Tod eintrat	Die auf das Extrakt B berechnete tödliche Dosis in g	Zeit, in welcher der Tod eintrat	Verhältnis der Wirksamkeit von A : B
1	Rotauge	0,032	— Std. 30 Min.	0,01	— Std. 30 Min.	0,07	— Std. 30 Min.	7 : 1
		0,020	1 » — »	0,006	1 » — »	0,025	1 » — »	4,1 : 1
		0,003	3 » 25 »	0,001	2 » 10 »	0,005	3 » 10 »	5 : 1
2	Goldfisch	0,05	— » 30 »	0,03	— » 30 »	0,140	— » 30 »	4,7 : 1
		0,01	3 » 55 »	0,003	5 » 45 »	0,007	1 » 40 »	2,3 : 1
3	Allobophora rosea	0,03	1 » 17 »	0,010	1 » 25 »	0,07	1 » 35 »	7 : 1
		0,003	11 » — »	0,0015	13 » — »	0,005	7 » 50 »	3,3 : 1
4	Allobophora foetida	0,03	1 » 10 »	0,010	1 » 30 »	0,070	1 » 20 »	7 : 1
		0,003	9 » — »	0,0015	12 » — »	0,005	8 » — »	3,3 : 1
5	Allobophora	0,04	— » 30 »	0,025	— » 30 »	0,150	— » 30 »	6 : 1
		0,025	1 » — »	0,017	1 » — »	0,070	1 » — »	4,1 : 1
		0,003	6 » — »	0,002	8 » — »	0,004	9 » — »	2 : 1

Die in jeder Horizontalkolonne zu unterst angeführten Zahlen beziehen sich auf die überhaupt minimalsten tödlichen Dosen, während die anderen die minimalsten tödlichen Dosen nach einer bestimmten Zeit angeben.

Tabelle 2.

Versuch am Rotauge.

Biologische Wertbestimmung von 18 verschiedenen Extrakten.

Provenienz des Extraktes	Phlorbutyrophenon	Die auf Extrakt berechnete tödliche Dosis in g
1	0,02	0,01
2	0,03	0,01
3	0,03	0,01
4	0,03	0,01
5	0,03	0,02
6	0,03	0,03
7	0,03	0,03
8	0,025	0,05
9	0,025	0,05
10	0,03	0,05
11	0,03	0,05
12	0,03	0,07
13	0,03	0,075
14	0,03	0,075
15	0,03	0,075
16	0,03	0,10
17	0,03	0,10
18	0,03	0,10

lichen Dosen betrugen beim Rotauge, wenn der Tod in $^1/_2$ Stunde eintrat, von dem einen Filixextrakt das 7 fache des zweiten Extraktes. Beim Eintritt des Todes in 1 Stunde betrug der Wirksamkeitsunterschied 4,1 : 1, bei Vergiftung mit jener Dosis, über die hinaus eine tödliche Vergiftung überhaupt nicht zu erzielen war, 5 : 1. Für den Goldfisch lauten die analogen Zahlen 4,7 : 1 ($^1/_2$ Stunde) und 2,3 : 1 (minimalste tödliche Dosis). Allobophora rosea und foetida verhalten sich gegenüber den Filixgiften fast identisch. Der Versuch 5 fand 1 Monat später als 3 und 4 statt und zwar an einem warmen Maitage, während bei 3 und 4 anhaltend kaltes Wetter gewesen war. Die Verhältniszahlen des Versuches 5 (warmer Maitag) sind 6 : 1 bei 30 Minuten, 4,1 : 1 bei 1 Stunde, 2 : 1 überhaupt kleinste tödliche Dosis. Die Ursache der großen Ungleichartigkeit der Verhältniszahlen liegt zweifellos in der schon hervorgehobenen unterschiedlichen Aufnahme, Verteilung, Zerstörung, Ausscheidung der einzelnen Filixgifte. Jedenfalls ist keine der bisher verwendeten biologischen Untersuchungsmethoden geeignet, einen Aufschluß über die quantita-

tiven Verhältnisse der wirksamen Filixsubstanzen zu geben. Es lassen sich mit Sicherheit nur schwächer oder stärker wirksame Extrakte auseinanderhalten, wenn die Wirksamkeitsintensitäten weiter auseinanderliegen. Immerhin könnten für die therapeutische Anwendung von Filixpräparaten am Menschen sowohl die kurz- als auch die langfristigen Versuche wertvolle Fingerzeige abgeben. Bei der Annahme eines ähnlichen pharmakodynamischen Verhaltens im menschlichen Organismus, wie es im Tierversuch gefunden wurde, wäre ein Extrakt mit den Eigenschaften jenes, das in den Versuchen der Tabelle 1 als schwächer erkannt wurde, zur Verwendung als Anthelminthikum geeigneter. Es werden ja üblicherweise bei einer Bandwurmkur größere Dosen des Filixextraktes auf einmal zugeführt. Die Bestrebungen des Therapeuten sind dahin gerichtet, die Resorption der Filixgifte im Darm möglichst einzuschränken. Würden auch zu große Dosen zur Einverleibung gelangen, nämlich Dosen, die bei voller Resorption bedenkliche Vergiftungssymptome äußern würden, so wären Extrakte der Art B weniger gefährlich, da bei diesen größere Dosen sich im ersten starken Giftanprall nicht so geltend machen, doch können über diesen Punkt nur klinische Versuche eine einwandfreie Entscheidung bringen. Ferner müßte bei dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse die biologische Filixprüfung eigentlich am Menschen und am Darmparasiten, gegen den die Wirkung sich richtet, durchgeführt werden, um eindeutige genauere Resultate zu erhalten.

Der Tabelle 3 liegen die Daten zugrunde, die bei der chemischen und biologischen Untersuchung einer größeren Anzahl von Handelsextrakten erhalten wurden. Die Extrakte stammten von in- und ausländischen Firmen (Österreich, Deutschland, Schweiz, Holland, Frankreich und Italien). Die chemische Untersuchung erstreckte sich auf die Bestimmung des Gesamtfilicins und der Filixsäure[1]). Es zeigte sich, daß die beiden Reihen der verschiedenen Handelsextrakte nicht die geringsten Zusammenhänge erkennen lassen. Einer Zu- oder Abnahme der Filixsäure entspricht nicht eine ebensolche des Gesamtfilicins. Dagegen zeigte sich eine annähernde Übereinstimmung bei den zu verschiedenen Zeiten innerhalb dreier Jahre bezogenen Extrakten ein und derselben Fabrik (Tabelle 3, Extrakte 7 C neu, 10 C, 12 C und 18 C). Aber auch zwischen den durch biologische Prüfung erhaltenen Ergebnissen und den aus der chemischen Untersuchung gewonnenen Zahlen sind irgendwelche Parallelitäten, selbst

1) Ann. chim. analyt. appl. 1918, Bd. 23, S. 551.

Tabelle 3.

Chemische Bestimmung des Gesamtfilicins und der Filixsäure und biologische Bestimmung von Filixextrakten.

Provenienz des Extraktes[1]	Gesamtfilicin in g	Gesamtfilicin in %	Filixsäure in g	Filixsäure in %	Menge des Giftes in 100 ccm Wasser auf Extrakt berechnet in g[2]
1	0,562	14,05	0,095	2,39	0,05
2	0,701	17,52	0,019	0,47	0,075
3	0,802	20,05	0,137	3,42	0,10
4	0,850	21,25	0,125	3,12	0,05
5	0,950	23,75	0,045	1,12	0,075
6	0,955	23,87	0,126	3,15	0,070
7 C neu	0,970	24,25	0,237	5,92	0,010
8	0,980	24,50	0,394	9,85	0,010
9	1,020	25,50	0,269	6,72	0,010
10 C	1,080	27,00	0,187	4,67	0,050
11	1,080	27,00	0,134	3,35	0,100
12 C	1,100	27,50	0,220	5,50	0,030
13	1,130	28,25	0,121	3,02	0,100
14	1,180	29,50	0,265	6,62	0,030
15	1,250	31,25	0,306	7,65	0,010
16	1,260	31,50	0,168	4,20	0,050
17	1,280	32,00	0,297	7,42	0,075
18 C	1,320	33,00	0,238	5,95	0,020

bei den Extrakten der gleichen Fabrik, nicht festzustellen. Jedenfalls ist bewiesen, daß weder aus der Gesamtfilicin- noch aus der Filixsäure-Bestimmung irgend ein Schluß auf die Menge der in einem Extrakte vorhandenen wirksamen Substanzen gezogen werden darf. Die Ergebnisse der biologischen Prüfung sind mit der durch die vorangehenden Ausführungen gebotenen Vorsicht aufzunehmen. Ein Vergleich der Wirksamkeit zweier Filixextrakte verschiedener Herkunft und verschiedener Darstellungsweise ist nur bei voller Berücksichtigung der früher erwähnten Fehlerquellen gestattet. Hierbei muß auf eine weitere Fehlerquelle hingewiesen werden, die bisher nicht in Betracht gezogen wurde. Die Herstellung der Giftlösung nach Böhm[3] aus den Filixextrakten erfolgt nicht unter quantitativer Überführung der wirksamen Filixstoffe in dieselbe. An und für sich müßte diesem Umstande keine besondere Bedeutung beigelegt werden,

1) Die mit C bezeichneten Extrakte stammen aus derselben Fabrik.

2) Jene Konzentrationen, bei welcher der Tod der Fische in $^1/_2$ Stunde eintrat.

3) R. Böhm, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1897, Bd. 38, S. 35.

wenn es gelänge, in der Testlösung ein getreues Spiegelbild der im zu prüfenden Extrakt vorhandenen Verhältnisse zu erhalten. Dies dürfte jedoch kaum der Fall sein. Wie schon die voneinander stark abweichenden Zahlen für das Gesamtfilicin und die Filixsäure beweisen, ist jedes Extrakt, das nicht aus ungefähr dem gleichen Ausgangsmaterial unter Einhaltung der gleichen Darstellungsmethode gewonnen wurde, als besonderes Präparat mit eigenem Eigenschaftenkomplex anzusehen. Der Vergleich zweier Extrakte verschiedener Darstellungsweise würde außer der Berücksichtigung der Gesamtmenge an wirksamen Substanzen noch die Kenntnis des Gehaltes an den einzelnen wirksamen Stoffen erfordern. Nach den Ergebnissen der biologischen Untersuchung im Vergleich zu der Filixsäurebestimmung kann als sicher angenommen werden, daß je nach der Darstellungsweise aus demselben Ausgangsmaterial Extrakte mit verschiedenem Gehalt an den einzelnen wirksamen Substanzen erhalten werden. Es ist jedoch noch nicht untersucht worden, welches Verhalten die Filixstoffe einzeln und im Gemenge beim Magnesiaverfahren nach R. Böhm aufweisen. Deshalb wäre einer Methode der Vorzug zu geben, die diese Schwierigkeiten vermeidet. Es sind Versuche im Gange, bei denen das Extrakt direkt dem Versuchstier und zwar Kalt- und Warmblüter einverleibt wird.

Die Schlußfolgerungen, welche aus den angestellten Versuchen gezogen werden müssen, gehen im wesentlichen dahin, daß wir derzeit keine Methode besitzen, die es gestatten würde, ein Filixextrakt auf Grund von analytischen Daten, einerlei ob diese durch eine chemische Bestimmung oder im Tierversuch gewonnen wurden, auch nur annähernd so weit zu charakterisieren, daß eine exakte Dosierung ohne die Erfahrungen der Klinik möglich wäre. Es wird vielmehr notwendig sein, das Darstellungsverfahren in allen Einzelheiten genau vorzuschreiben oder sich an Fabrikpräparate immer der gleichen Zusammensetzung zu halten. Diese Präparate müssen behufs Feststellung ihrer Identität und gleichartigen Zusammensetzung durch gewisse Konstanten charakterisiert werden, z. B. durch die Bestimmung des Gesamtfilicins und des Filixsäuregehaltes. Daran hätte sich die biologische Untersuchung anzuschließen, um ältere Extrakte mit zu geringer Wirksamkeit auszuschließen. Bei der Untersuchung von Extrakten, die annähernd gleich zusammengesetzt sind, also Extrakten der gleichen Darstellungsweise aus voll- und gleichwertigem Ausgangsmaterial leistet die biologische Wertbestimmungsmethode ausgezeichnete Dienste, wie die Untersuchung von Extrakten der gleichen Fabrikmarke (s. Tabelle 3, Extrakte 7 C,

10 C, 12 C und 18 C) zeigt. Es dürfte sich allerdings als zweckmäßiger erweisen, an Stelle von Filixextrakten Mischungen von Substanzen, wie sie von Karrer dargestellt worden sind, zu verwenden, da eine exakte Dosierung mit ihnen möglich ist.

Zusammenfassung.

Als Testsubstanz zur Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der zur biologischen Wertbestimmung von Filixpräparaten verwendeten Versuchstiere eignet sich Phlorbutyrophenon.

Die chemischen Wertbestimmungen allein, nämlich die Darstellung des Gesamtfilicins und des Filixsäuregehaltes sind zur Charakterisierung von Filixpräparaten unbrauchbar.

Die biologische Wertbestimmung erteilt nur innerhalb weiter Grenzen Aufschluß über die Wirksamkeit nicht näher bekannter Extrakte. Um die aus einer ungenauen Dosierung von Filix sich ergebenden Gefahren zu vermeiden, erscheint es notwendig, immer Filixpräparate derselben Herstellungsweise zu verwenden, diese Präparate durch chemische Konstanten, etwa den Gehalt an Gesamtfilicin und Filixsäure zu charakterisieren und daran die biologische Wertbestimmung anzuschließen.

XXVII.

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Breslau.
(Leiter: Prof. Dr. Bittorf.)

Über den Aminosäurengehalt des Blutes und seine Bedeutung für die Beurteilung der Leberfunktion.

Von
M. Frhr. v. Falkenhausen.

(Eingegangen am 4. VII. 1924.)

Die von van Slyke[1]) und von Folin[2]) angegebenen Methoden einer quantitaven Bestimmung des Amino-N haben uns die Aussicht eröffnet, in die noch dunklen Einzelheiten des intermediären Eiweißstoffwechsels klärendes Licht zu bringen. Insbesondere ist hier die Anteilnahme der Leber noch umstritten, und zwar die Frage, ob die Leber auf den Eiweißhaushalt (ähnlich wie auf den Zuckerhaushalt) eine regulierende Wirkung ausübt, oder ob sie sich den ihr vom Darm aus durch die Pfortader zugeführten Aminosäuren gegenüber passiv verhält. Wir prüften daher die Frage, ob der Nüchternwert des Amino-N durch eine Eiweiß- bzw. Aminosäurenzufuhr bei Gesunden und Kranken, speziell Leberkranken, beeinflußt wird, da eine aktive Beteiligung der Leber am intermediären Aminosäurestoffwechsel sich hierbei aller Voraussicht nach ausdrücken mußte.

Als Vorfrage war die Feststellung des nichtbeeinflußten Amino-N-Wertes des Blutes (Nüchternwert) notwendig. Hierüber liegen schon verschiedene Literaturangaben vor. Nach Folins Methode haben zuerst in Amerika Rowntree, Marschall und Chesney, dann Greene, Sandiford und Ross[3]) an einem großen Material von Gesunden und Kranken den Amino-N-Spiegel des Blutes bestimmt. Sie fanden als Normalwert 5,2—7,2 mg in 100 ccm Blut. Eine wesentliche Erhöhung stellten erstere bei Leukämie und akuter gelber Leberatrophie fest. In Deutschland hat

1) Abderhalden, Handb. d. bioch. Arbeitsmeth. Bd. 6.
2) Journal of biologic. chem. 1922.
3) Ebenda 1924.

Wolpe[1]) ähnliche Untersuchungen vorgenommen; er fand bei den verschiedensten Erkrankungen der Leber einschließlich akuter gelber Leberatrophie keinen Ausschlag, hingegen Erhöhung des Amino-N bei fieberhaften Erkrankungen und Diabetes mellitus. — Wir selbst haben diese Befunde an dem Material unserer Poliklinik nachgeprüft und fanden die Angaben der Amerikaner bestätigt. Die Normalwerte bewegen sich nach unserer Erfahrung zwischen 5 und 7,7 mg. Hingegen wies ein Fall von lymphatischer Leukämie einen Wert von 10,7 mg auf; bei zwei Fällen von akuter gelber Leberatrophie sahen wir sogar Werte von 11,25 und 13,80 mg. Ferner fand sich auch bei einem Fall von Icterus gravis, der äußerst verdächtig auf eine beginnende akute gelbe Leberatrophie war, aber leider der weiteren Beobachtung entging, ein stark erhöhter Wert (11,66). Bei Diabetes konnten wir im Gegensatz zu Wolpe keine Vermehrung des Amino-N finden. Was fieberhafte Erkrankungen anbelangt, so enthält unser Material nur drei Fälle von leichterer Grippe, die nichts Auffallendes zeigen.

Aus diesen Befunden ergibt sich also kein Anhaltspunkt für eine spezifische Funktion der Leber im intermediären Eiweißstoffwechsel; denn die Erhöhung des Amino-N im Blute bei akuter gelber Leberatrophie findet in der Autolyse der Leberzellen bei dieser Erkrankung ihre Erklärung. Damit entfällt denn auch die Möglichkeit, den Aminosäurengehalt des Blutes schlechthin als Kriterium der Leberfunktion benutzen zu können. Wenn aber auch unter normalen Ernährungsverhältnissen das Blut Leberkranker kein abweichendes Verhalten seines Aminosäurenspiegels zeigt, so ist damit noch nicht gesagt, daß nicht doch bei einer stärkeren Eiweißfütterung Differenzen auftreten. Auf einer solchen Vermutung fußt ja die ursprüngliche Vorstellung vom Wesen der Widalschen hämoklastischen Krise, bei der einer abnormen Erhöhung des Amino-N im Blute infolge Leberinsuffizienz der unmittelbare Einfluß auf den Leukocytensturz zugeschrieben wurde.

Verschiedene Beobachtungen beweisen jedoch zweifelsfrei, daß diese Auffassung falsch ist. Wir konnten nach Verabreichung der von Widal vorgeschriebenen Milchmenge bei positiver hämoklastischer Krise keine Erhöhung des Amino-N im Blute feststellen (Beispiel auf Tabelle 1 a).

Tabelle 1.

a) Amino-N im Blut.

Nüchtern	30 Minuten nach 200 ccm Milch	60 Minuten nach 200 ccm Milch	120 Minuten nach 200 ccm Milch
6,66	6,66	6,66	6,66

1) Münchn. med. Wochenschr. 1924, Nr. 12.

b) Amino-N im Blut.

Nüchtern	30 Minuten nach 200 g Weißkäse	60 Minuten nach 200 g Weißkäse	120 Minuten nach 200 g Weißkäse
5,83	5,83	6,08	5,83

Ferner tritt, wie wir beim Menschen nachweisen konnten, bei oraler Einverleibung eines größeren Aminosäurenquantums 20 g Rektamin), wonach der Amino-N im Blute wirklich erheblich ansteigt, die Krise nur etwa in der Hälfte der Fälle auf. Die alimentäre Leukopenie ist also ganz offenbar unabhängig von einer mangelhaften Leberfunktion, so daß wir zu der Vorstellung von Glaser[1]) neigen, der einen wechselnden Tonuszustand des vegetativen Nervensystems annimmt; je nachdem tritt dementsprechend nach dem Widalschen Milchfrühstück bald eine sympathikotonische Leukocytose, bald eine vagotonische Leukopenie auf. Glaser argumentiert seine Auffassung mit dem wechselnden Ergebnis wiederholter Untersuchungen am selben Individuum, eine Tatsache, die wir aus eigener Erfahrung bestätigen können.

Wie schon gesagt, steigt der Amino-N des Blutes nach einem Milchfrühstück (200 ccm) nicht an; ebensowenig ist eine nennenswerte Steigerung nach anderen eiweißreichen Mahlzeiten (200 ccm Weißkäse) zu erzielen (Beispiel in Tabelle 1 b). Die Resorption der Aminosäuren im Darm erfolgt hier offenbar zu protrahiert, um ihren Ausdruck in einem meßbaren Ansteigen im Blut zu finden. Eine solche ist nur durch Einverleibung von größeren Mengen fertiger Aminosäuren zu erzielen. Wir haben daher bei zahlreichen Gesunden und Kranken verschiedenster Art die Veränderung der Amino-N-Menge im Blut nach Verfütterung von Aminosäuren kontrolliert, um festzustellen, ob sich bei Lebererkrankungen merkliche Abweichungen finden. Benutzt wurde zu diesen Versuchen das vom Aminowerk Rostock hergestellte Aminosäurengemisch Rektamin, von dem wir 20 g in etwa 200 g Wasser nüchtern zu trinken gaben. Nachstehend zeigen wir die Veränderung des Amino-N-Wertes im Blut des Gesunden an drei Beispielen.

Der Amino-N steigt also 30 Minuten nach Trinken der Rektaminlösung etwa um die Hälfte an. Nach 60 Minuten ist der Höhepunkt meist mehr oder weniger merklich überschritten. Die Abnahme geht dann weiter, bis nach 120 Minuten der Ausgangswert wieder erreicht

1) Münchn. med. Wochenschr. 1924, Nr. 21.

Tabelle 2.

Amino-N-Gehalt im Blut gesunder Menschen.

Beispiel Nr.	Nüchtern	30 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	60 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	90 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	120 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	Höchste Steigerung in %
1	7,36	10,8	10.0	7,7	7,36	46
2	5,0	7,7	7,7	5,18	5,18	54
3	5,83	8,23	6,36	6,08	6,08	41

wird. — Die Zeitabschnitte der Blutentnahme haben wir bei einzelnen Fällen variiert. Die dabei gewonnenen Resultate waren gleichsinnig. Namentlich haben wir uns davon überzeugt, daß die Menge des Amino-N nach 120 Minuten weiterhin keinen merklichen Schwankungen mehr unterliegt.

Die zwei folgenden Tabellen demonstrieren den Befund bei je sechs Erkrankungen verschiedenster Art, die nicht speziell die Leber betreffen, und bei sechs Leberkrankheiten ohne Ikterus. Wir begnügen uns mit der Angabe der Werte bis 60 Minuten nach der Aminosäureneinverleibung, deren Festlegung ein ausreichendes Bild ergibt.

Tabelle 3.

Verschiedene Nicht-Leberkrankheiten.
Amino-N-Gehalt im Blut.

	Nüchtern	30 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	60 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	Höchste Steigerung in %
1. Ulcus ventriculi	7,77	10,77	10,77	38
2. Diabetes mellitus.	7,77	10,77	10,0	38
3. Aorteninsuffizienz auf rheumatischer Basis.	5,83	8,23	7,7	41
4. Bronchitis	4,51	6,66	6,08	47
5. Tuberculosis pulmonum. . . .	7,36	10,0	9,31	35
6. Myokarditis	5,83	7,7	6,6	32

Tabelle 3 weist in keiner Hinsicht irgend etwas Auffallendes auf: Bei den verschiedensten Erkrankungen hält sich die Steigerung des Amino-N immer in etwa gleichem Ausmaße, wie wir es auch beim Gesunden gesehen haben.

Tabelle 4 zeigt ein nur wenig differierendes Bild. Doch bewegen sich die Amino-N-Werte nach 30 Minuten hier zumeist an der obersten Grenze der Norm, zum Teil überschreiten sie sogar nicht

ganz unwesentlich diese Grenze, so daß sich Steigerungen von 86 und 64% finden.

Tabelle 4.

Leberkrankheiten ohne Ikterus.
Amino-N-Gehalt im Blut.

	Nüchtern	30 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	60 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	Höchste Steigerung in %
1. Lebertoxikose intestinalen Ursprungs	5,0	9,31	7,7	86
2. Desgleichen	6,08	10,0	9,31	64
3. Potatorenleber	7,36	11,66	10,0	58
4. Cholecystitis	6,08	9,31	8,23	53
5. Perniziöse Anämie mit Lebervergrößerung	4,51	6,66	6,08	47
6. Stauungsleber	5,83	8,75	7,77	50

Wie schon vorweg bemerkt, mußte der Ausfall unserer Untersuchungen von der Stellung der Leber im intermediären Eiweißstoffwechsel abhängig sein. Wenn diese normalerweise Aminosäuren retiniert, bzw. aufbaut, so konnte man von einem geschädigten Organ eine Beeinträchtigung dieser Funktion, demnach also ein anormal hohes Ansteigen des Amino-N im Blute vermuten. — Wie gesagt, läßt sich aus unseren Resultaten ein starker Ausschlag in diesem Sinne nicht herauslesen. Offenbar findet also eine nennenswerte Zurückhaltung von Aminosäuren durch die Leber nicht statt. Zu dieser Annahme führen auch die Tierversuche von Gottschalk und Nonnenbruch[1]). Sie fanden nämlich die gleiche Menge des Amino-N im Blute der Vena portae wie in dem der Vena hepatica und der peripheren Venen, ebenso nach intraduodenaler Injektion von Rektamin unter sonst normalen Umständen gleichzeitig allenthalben dieselben erhöhten Werte. Es zeigte sich sogar bei Hunden, die 2 Tage gehungert hatten, in der Vena hepatica der Aminosäurenstickstoff, womit Gottschalk und Nonnenbruch allerdings in sehr unpräziser Weise die Differenz von Reststickstoff und Harnstoffstickstoff identifizieren[2]), gegenüber der Vena portae etwas vermehrt, was die

1) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 99.

2) Der Nichtharnstoff-Stickstoff enthält neben dem Aminostickstoff noch den Stickstoff von Harnsäure, Kreatinin usw., den Gottschalk und Nonnenbruch für belanglos halten. Sie errechnen jedoch im Blute des normalen Menschen für den Nichtharnstoff-Stickstoff Werte, die 30—60% höher als unsere höchsten nach Folin gefundenen Amino-N-Normalwerte liegen.

Autoren damit erklären, daß die ans Leberparenchym herantretenden Aminosäurenmengen eine Steigerung zellautolytischer Prozesse bewirken. Auch hierfür findet sich in dem zum Teil etwas reichlichen Anstieg des Amino-N bei stärkeren Leberschädigungen (Nr. 1 und 2 auf Tabelle 4) offenbar eine gewisse Parallele.

Ein auffallend differierendes Bild boten die Resultate gleichsinniger Untersuchungen bei verschiedenen Lebererkrankungen mit Ikterus, von denen wir in Tabelle 5 wiederum sechs Fälle zur Anschauung bringen.

Tabelle 5.

Leberkrankheiten mit Ikterus.
Amino-N-Gehalt des Blutes.

	Nüchtern	30 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	60 Minuten nach Einnahme von 20 g Rektamin	Höchste Steigerung in %
1. Icterus catarrhalis . . .	6,6	6,08	6,6	0
2. » » . . .	5,83	5,83	5,83	0
3. » » . . .	8,23	8,75	8,23	6
4. Steinikterus	5,83	6,66	6,08	14
5. Ikterus bei Lues hepatis	5,83	6,08	6.08	4
6. Salvarsanspätikterus . .	7,77	7,77	7,77	0

Hier bewirkt die orale Aufnahme von 20 g Rektamin keinen irgendwie beachtenswerten Ausschlag im Amino-N-Gehalt des Blutes. Eine sichere Erklärung läßt sich für diese Tatsache nur in der Annahme finden, daß der Darm die Aminosäuren bei diesen Erkrankungen nicht, oder wahrscheinlicher unvollkommen bzw. so verlangsamt resorbiert, daß ein meßbarer Anstieg des Amino-N nicht erfolgt. Jedenfalls fand sich eine Erhöhung auch weder vor noch nach den in der Tabelle angegebenen Zeiten. Dabei muß es dahingestellt bleiben, ob die bei jedem Ikterus in Mitleidenschaft gezogene Darmschleimhaut in ihrer Resorptionsfähigkeit für Eiweißabbauprodukte beeinträchtigt ist oder ob noch unbekannte (hier also veränderte) Wirkungen des Pankreassekretes eine Rolle spielen. Tatsache ist jedenfalls, daß mechanischer Ikterus eine Hypofunktion des Pankreas bewirkt[1]). Vielleicht ist ein normaler Bauchspeichel erforderlich, um die Aminosäuren etwa durch Umprägung besser resorptionsfähig zu machen, ein Vorgang, den Gottschalk und Nonnenbruch in ähnlicher Weise auch bei der Leber zwecks Erleichterung der Aminosäureangreifbarkeit durch die Gewebezellen annehmen.

1) v. Falkenhausen, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 92.

Wenn wir das Ergebnis unserer Untersuchungen nun abschließend betrachten, so läßt sich sagen, daß sie durchaus gegen eine Aminosäurenretinierende Funktion der Leber sprechen und demnach die Möglichkeit einer aktiven Tätigkeit derselben im intermediären Eiweißstoffwechsel äußerst stark einengen. Weder der natürliche, noch der künstlich beeinflußte Amino-N-Gehalt des Blutes vermag etwas über die normale oder gestörte Parenchymtätigkeit der Leber auszusagen, so daß die Möglichkeit, auf differierenden Ergebnissen eventuell eine Leberfunktionsprüfungsmethode aufbauen zu können, als vollkommen ausgeschlossen bezeichnet werden muß.

XXVIII.

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin Westend.
(Direktor: Prof. Dr. F. Umber.)

Experimentelle Studien zur Cholangiefrage.

Von
Prof. Dr. F. Umber und Dr. Kurt Heine.
(Mit 3 Mikrophoto.)

(Eingegangen am 18. VI. 1924.)

Die Naunynsche Cholangie, welche durch Infekt oder Toxinwirkung erzeugt werden kann und die ein klinisch wohldefiniertes Krankheitsbild darstellt, gewinnt in der Klinik der Leber- und Gallenwegekrankheiten immer mehr an Bedeutung. Durch ihre Ätiologie zieht sie sich wie ein roter Faden hindurch und erschließt neue gegenseitige ätiologische Beziehungen unter bisher anscheinend selbständigen Krankheitsbildern, wie der eine von uns (Umber) kürzlich zusammenhängend dargestellt hat. Im Hinblick auf die zuweilen nicht nachweisbaren histologischen Veränderungen an den Gallenwegen trug indessen die pathologische Anatomie Bedenken, das klinische Krankheitsbild anzuerkennen, und Naunyn, Eugen Fränkel, Eppinger und in letzter Zeit besonders Umber in Verbindung mit Löhlein (†) und Versé haben wiederholt auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen, die sich bei der autoptischen Bestätigung der Cholangie ergeben. Umber betont deshalb ausdrücklich, daß die Diagnose »Cholangie« in erster Linie von der Klinik gestellt werden muß. Der pathologische Anatom darf wegen fehlender histologischer Veränderungen an den Gallenwegen und eines unbefriedigenden oder negativen Befundes an der Galle die klinisch nachweisbare Cholangie nicht ablehnen. Die bestehenden Meinungsverschiedenheiten müssen auf eine Unzulänglichkeit gewisser Untersuchungsmethoden bezogen werden. Den Nachweis für funktionelle Leberstörungen kann nur der Kliniker erbringen,

dem chemisch-physikalische Arbeitsmethoden zur Verfügung stehen; ihm gelingt häufig der Nachweis erheblicher Funktionsstörungen der Leber bzw. der Gallenwege, ohne daß nach morphologischen Gesichtspunkten eine Grundlage für das pathologische Geschehen aufgedeckt werden kann.

Wie schon erwähnt, ist die Cholangie in der Regel bakteriellen Ursprungs. Die zum Krankheitsbild führende Noxe kann durch den Infekt selbst oder durch Vermittlung seiner Toxine erfolgen (Naunyn, Ehret und Stolz, Umber, Eppinger). Bemerkenswert war jedoch schon die Feststellung von Ehret und Stolz, daß der weitere Krankheitsverlauf und das Endstadium nicht immer durch die Anwesenheit von Mikroben charakterisiert ist.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen ist die Galle der oberen Gallenwege von Mensch und Tier frei von Mikroorganismen (L. v. Mieczkowski, Naunyn), die unteren Gallengangsabschnitte zeigen im Gegensatz hierzu fast immer einen reichlichen Keimgehalt (Duclaux, Netter, L. v. Mieczkowski, Kehr). Es können jedoch auch bei ganz gesunden Menschen Bakterien in den höheren Gallenwegen vorkommen, ohne daß klinisch eine Cholangie bestände. Diese Erscheinung erschwert häufig die Verwertung der bakteriologischen Untersuchungsresultate. Die eben genannten harmlosen Bakteriocholien brauchen eben nicht zum Infekt der Gallenwege zu führen; häufig gelangen Keime in die Gallenwege, um hier saprophytisch zu leben.

Die Wege, die von den Mikroorganismen benutzt werden, sind mannigfaltig. Einmal besteht die Möglichkeit einer vom Darm aufsteigenden Infektion. Ferner werden regelmäßig alle in die Blutbahn gelangten Keime, ohne an der Leberzelle oder deren Membran (Pawlowski) histologische Veränderungen hervorzurufen, in die Gallenwege abgesondert (Doerr, Pawloski, Joseph Koch, Füttner, Cotton, Biedl und Kraus, Fränkel und Kraus, Ferrarezi und Guarnieri, Corrado, Nikiti, Oehmler, Strauß und Chamberland, Oreste, Alessi, Bernabai, Blachstein, Letienne und Menzel). Selbst subkutan verabfolgte Mikroben können in sehr kurzer Zeit durch Vermittlung des Lymph-Blutgefäßsystems in die Gallenwege gelangen (Pernice und Scagliosi). Als letzte Möglichkeit kommt für die Gallenwege eine Infektion durch das Pfortadersystem in Betracht. Nach Füttner können die Mikroben mit dem Pfortaderblut in die Leber eindringen, wobei die gesunde Leber alle Keime, ohne ihnen Widerstand entgegenzusetzen, in die Hohlvene gelangen läßt. In Bruchteilen einer Minute dringen dann die Erreger in den großen Kreislauf ein, um erst dann durch Leber und Niere

wieder aus der Blutbahn ausgeschieden zu werden. Bei der Ausscheidung werden die Erreger durch die Leber nicht in ihrer Virulenz und Lebensfähigkeit beeinträchtigt (Ehret und Stolz, Füttner, Pawlowski). Aus diesem Grunde wird der Vorgang von den genannten Autoren nicht als Elimination aus dem Organismus, sondern als einfache Keimabsonderung bezeichnet, denn unter gewissen Bedingungen können die in die Gallengänge gelangten Keime hier oder im Darm ihre pathogene Wirkung zum Ausdruck bringen, eine Eigenschaft, die sich mit dem Begriff der Elimination nicht decken würde.

In den Gallenwegen halten sich die eingedrungenen Mikroben oft jahrelang. Doerr und Joseph Koch fanden lange Zeit nach hämatogener Infektion die verabfolgten Keime mit erhaltener Virulenz in den Gallenwegen wieder. Alle anderen am gleichen Objekt zu derselben Zeit untersuchten Organe erwiesen sich bakteriologisch als steril. Auch klinische Erfahrungen bestätigen die experimentell gefundene Tatsache.

Der Widerspruch, der in dem Vorhandensein einer Bakteriocholie bei Fehlen eines Galleinfektes liegt, wurde zuerst von Naunyn gelöst. Bereits auf dem 10. Kongreß für innere Medizin teilte er mit, daß die Bakteriocholie sogleich zum Galleinfekt werden kann, wenn eine Gallenstauung eintritt. Colibazillen, die in die Gallenwege gebracht werden, verschwinden nach wenigen Tagen wieder aus der Galle, ohne allgemeine oder lokale Schädigungen auszulösen; wird die Galle der großen Gallenwege jedoch bei Anwesenheit von Colibakterien gestaut, so führt der jetzt einsetzende Infekt der Gallenwege zu schweren lokalen und allgemeinen Störungen. Dabei ist es gleichgültig, ob die Infektion der Gallenwege hämatogen oder enterogen erfolgt. Das Wesentlichste für das Zustandekommen des Infekts ist lediglich die Stauung der infizierten Galle.

Schon Stauung der sterilen Galle durch aseptisch angelegte Ligatur des Ductus choledochus schafft durch Keimaufstieg die Bedingungen, die zum Infekt der Gallenwege führen können. Charcot und Gombault, Homén, Netter, Ehret und Stolz, sowie Dominici fanden regelmäßig die über der aseptisch angelegten Unterbindung der Gallenwege stehende Galle keimhaltig. Die gestaute Galle und die Leber enthielten die Keime, die auch im Duodenum und distal von der Unterbindungsstelle vorhanden waren, und zwar fast ausschließlich Bacterium coli, seltener Staphylokokken. Diesem Befund entsprechen auch unsere eigenen Erfahrungen. Die einfache Unterbindung des Ductus choledochus kann durch den Galleinfekt zu Cholangie bzw. Cholangitis und als deren Folge zur cholangischen Leberzirrhose

führen. Zahlreiche Versuche von Belussow, Canalis, Chambart, Charcot und Gombault, Fischler, Gerhardt, Harly, Jannowitz, Lahausse, Leck, Meyer, Pick, Sauerhering, Siegenbeek van Heukelom, Steinhaus, Ogata, Tsunda und vielen anderen Autoren beweisen dies. Die entstehenden Leberveränderungen werden fast von allen Autoren auf die mechanische Choledochusligatur, verbunden mit der Giftwirkung der gestauten Galle auf die Leberzellen, bezogen. Der Infekt der Gallenwege wird dabei fast ganz außer acht gelassen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß eine Infektion der Gallenwege ohne Schädigung des Gallensystems tödlich verlaufen könnte, ließ Naunyn im Jahre 1891 von Weintraud einen Versuch am Hunde anstellen (vgl. Naunyn, Klinik der Cholelithiasis, 1892, S. 46), der für den Begriff der Cholangie grundlegend wurde. Leider fehlen in diesem Experiment genauere klinische Daten, klinische Untersuchungsresultate und histologische Untersuchungen der Leber, die dem an sich ausgezeichneten Versuche die Beweiskraft verleihen würden, die ihm gebührt. Wegen seiner grundlegenden Bedeutung für die Cholangiefrage haben wir den experimentellen Infekt der Gallenwege mit allen klinischen, bakteriologischen und histologischen Kontrollen an einer Reihe von Hunden erneut in Angriff genommen in der Hoffnung, die erörterten Widersprüche zwischen Klinik und pathologischer Anatomie nach Möglichkeit aufzuklären.

Die Versuche wurden so ausgeführt, daß einmal der Ductus choledochus direkt infiziert, ein anderes Mal die Infektion der Gallenwege vom großen Kreislauf und vom Pfortadersystem aus gesetzt wurde. Der Ductus choledochus war in einem Teil der Versuche vollständig verschlossen, in einem anderen zeitweise unterbunden oder während des ganzen Versuches geöffnet. Die Tiere wurden klinisch genau beobachtet, auch unter Zuhilfenahme der an unserer Klinik am Krankenbett üblichen funktionellen Prüfungsmethoden. Zum Schluß wurde in jedem Falle durch eine genaue Obduktion und eingehende histologische Untersuchung der Leber und aller anderen Organe der morphologische Ausdruck für das klinisch Beobachtete geprüft.

Es sei hier noch auf die bei den Experimenten angewandte stagonometrische Bestimmung der Oberflächenspannung hingewiesen, die beim Menschen schon seit längerer Zeit an unserer Klinik zum Nachweis der Gallensäuren in Blut und Urin angewandt wird (vgl. Borchardt).

Bei Hunden fand sich unter normalen Verhältnissen eine gleichbleibende Oberflächenspannung, die sich im Serum in einer Tropfengröße von

100,0—104,2 cmm und im Urin in einer Tropfengröße von 100—109 cmm äußerte. Alle Urine wurden zur Bestimmung der Tropfengröße auf ein spezifisches Gewicht von 1007 gebracht. Bei Gegenwart von Gallensäuren verringert sich durch Erniedrigung der Oberflächenspannung die Tropfengröße. Sind bei verminderter Tropfengröße auch Gallenfarbstoffe in Serum und Urin vorhanden, so ist der Schluß, daß es sich um Gallensäuren handelt, gerechtfertigt. Die Tropfengrößen sind rechnerisch bestimmt, und aus ihrer zahlenmäßigen Verkleinerung ein Schluß auf die Zunahme der Gallensäuren gezogen (über die theoretische Begründung siehe Borchard).

Die zu den Experimenten verwandten Colistämme wurden alle aus Operationspräparaten von Leberkranken gewonnen. Durch das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Oberarzt Dr. Elkeles, des Leiters des Städtischen Untersuchungsamtes Charlottenburg, war es möglich, 24 Stunden alte Reinkulturen zu verwenden. Alle bakteriologischen und biologischen Reaktionen wurden von Elkeles ausgeführt. Der in einem Experiment verwandte Streptococcus viridans ist ein von Schottmüller geprüfter Keim, der von Elkeles gezüchtet und uns in 24stündigen Bouillonkulturen zu den Versuchen überlassen wurde.

Die histologischen Organpräparate wurden von unserem Prosektor, Herrn Prof. Dr. W. Ceelen in kompetenter Weise begutachtet. Herr Dr. Schaffler (Budapest) hat uns in der ersten Zeit unserer experimentellen Studien in liebenswürdiger Weise Beistand geleistet.

Bevor wir zur Schilderung unserer Versuchsergebnisse übergehen, sprechen wir diesen Herren unseren besten Dank für ihre gütige Unterstützung aus.

Eigene Untersuchungen.

Der normale gesunde Hund hat eine Körpertemperatur von 37,5—39,5° C und eine Pulsfrequenz von 80—100 Schlägen in der Minute. Im Serum finden sich niemals Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Im frisch gelassenen Urin konnten wir niemals Bilirubin, Urobilin oder Urobilinogen nachweisen. Dieses gilt auch für den Hungerzustand des Hundes. Bei Gewichtskonstanz schwankte der gesamte, im Verlauf von 24 Stunden ausgeschiedene Stickstoff bei der von uns in allen Versuchen gereichten Kost zwischen 1 und 2 g. Das Verhältnis des Gesamtstickstoffs zum Formolstickstoff überschritt niemals das Prozentverhältnis von 2,5—3,0%. Leucin und Tyrosin sind unter normalen Verhältnissen im Hundeharn nicht auffindbar. Jeder der Versuchshunde wurde vor dem Beginn des Experimentes einer mehrtägigen Beobachtungszeit unterworfen und nur bei völlig normalen Untersuchungsergebnissen weiter verwandt.

Um zu beweisen, daß die in den Experimenten gefundenen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde lediglich auf den Infekt der Gallenwege und nicht auf die Gallenstauung als solche zu beziehen sind, unterbanden wir mehreren Hunden den Ductus choledochus, ohne diese Tiere gleichzeitig künstlich zu infizieren.

Um dieses Experiment exakt durchführen zu können, müssen gewisse Vorsichtsmaßregeln beobachtet werden: Die enterogene Infektion der gestauten Galle wurde durch Resektion eines 2—3 cm langen Teiles des unteren bis mittleren Choledochusabschnittes verhindert. Die Gallengangsstümpfe wurden mehrfach unterbunden und durch Peritoneallappen gedeckt. Zur Vermeidung eines hämatogenen Galleinfektes wurde mit peinlichster Asepsis operiert und eine sehr sorgfältige Wundversorgung angestrebt. Forderung für das Gelingen der Experimente war eine fieberfreie Wundheilung per primam und bei mehrfacher Prüfung Keimfreiheit des Tierblutes intra vitam. Zwei Versuche dieser Art gelangen, während 10 Tagen bestand bei den Hunden ein deutlicher Ikterus; die klinische Untersuchung ergab, daß sowohl im Serum als auch im Urin Gallenfarbstoffe und Gallensäuren nachweisbar waren. Im Urin war nur Bilirubin festzustellen. Urobilin und Urobilinogen fehlten dauernd. Die nach Hijmans van den Bergh im Serum bestimmten Farbstoffwerte und die stagonometrischen Gallensäureausschläge lagen jedoch in mittleren Breiten und erreichten nie die Ausschläge, wie sie später bei infizierten Gallenwegen gefunden wurden.

Während der ganzen Beobachtungszeit schwankte die Temperatur der Tiere bei mehrfacher täglicher Messung in normalen Grenzen, nämlich zwischen 38,3 und 39,0°. Die Zahl der Pulsschläge bewegte sich um 100 in der Minute. Vor Beginn des Versuches waren bei mehrfacher Zählung 8000—9000 Leukocyten im Kubikmillimeter Blut festzustellen. Der Ausstrich ergab 65% polynukleäre neutrophile Leukocyten mit 5% stabkernigen Zellen. Die übrigen Werte entsprechen denen des Menschen. Auch während des Versuches wurden die angegebenen Zahlen nicht überschritten, eine Linksverschiebung der polynukleären Zellen war bei häufiger Prüfung nicht nachzuweisen. Im Urin der Versuchstiere trat nach Einsetzen der Gallenstauung tageweise eine leichte Albuminurie auf, die sich gegen Ende des Versuches um Weniges verstärkte. Bei täglicher Prüfung des Urins gelang es niemals, Leucin und Tyrosin (Fällung durch Bleiazetat) nachzuweisen. Die Aminosäurenfraktion wurde täglich aus Gesamt-N und Formol-N bestimmt; die Werte betrugen 1—3% des Gesamt-N, Werte, die denen des Normaltieres durchaus entsprechen.

Um die Störungen, die durch das Fehlen der Galle im Darm entstehen, tunlichst herabzusetzen, wurden die Tiere fettfrei und kohlehydratreich ernährt. Bei dieser Kost war die Freßlust während des ganzen Versuches gut. Besonders bemerkenswert war das Allgemeinverhalten. Die Beweglichkeit und das psychische Verhalten waren gegen früher unverändert, jedoch nahmen die Tiere während des Versuches deutlich an Gewicht ab. Bei eiweißarmer Kost wurden täglich 4—6 g N im Urin ausgeschieden, so daß die Gewichtsabnahme wohl auf verschlechterte Resorption im Darm infolge der Gallensperre zu beziehen ist.

Nach Ablauf von 10 Tagen wurden die Tiere getötet. In beiden Fällen erwiesen sich Blut, Leber und Galle als bakteriologisch keimfrei. Anatomisch fand sich eine allgemeine Gelbfärbung der Organe, die Leber war vergrößert, die Ränder abgestumpft, die Kapsel spiegelnd glatt und zart. Die Organfarbe war blau-rot mit einem Stich ins Grünliche. Die Konsistenz der Leber war fest. Auf der Schnittfläche war die Leberläppchenzeichnung deutlich erkennbar, die zentralen Läppchenteile zeigten eine

grünliche Färbung. Die Gallengänge der Leber waren bei zarter Wandung überall erweitert und entleerten reichliche Massen einer klaren, grüngelben Galle. Aus den Schnittflächen floß reichlich dunkelrotes Blut. Die Gallenblase und die extrahepatischen Gallengänge waren stark erweitert. Die Wand war jedoch zart, auch die Schleimhaut zeigte keine Veränderungen. Makroskopisch war die Galle klar, tief dunkelgrün und sehr zähflüssig. Mikroskopisch enthielt sie nur vereinzelte Epithelien. — Die Milz war von normaler Größe, die Konsistenz fest, die Kapsel glatt, die Farbe gelbrot. Auf dem Schnitt war die Trabekel- und Follikelzeichnung deutlich sichtbar.

Mikroskopisch zeigt das Bild der Leber eine überall deutliche Läppchenzeichnung. Die Balkenanordnung und die Leberzellen sind überall gut erhalten, nur die zentralen Leberzellen sind blasig verändert. Von der intermediären Läppchenzone bis zur Vena centralis ist überall in den Zellen mäßig viel schollenförmiges grünes Pigment eingelagert. Im Bereich der Läppchen besteht ferner eine mäßige Füllung der Blutgefäße mit roten Blutzellen. Die Fettfärbung ergibt eine Verfettung der zentralen Läppchenteile. Der Glykogengehalt ist deutlich herabgesetzt (unmittelbar post mortem untersucht). Die Gallengänge sind überall erweitert, das Gallengangsepithel ist schön darstellbar und weist keine Veränderungen auf. Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe zeigt unabhängig von den Cholangien an einzelnen Stellen kleine Rundzellinfiltrate.

Außer einem zentralen Läppchenikterus, einer zentralen Läppchenverfettung und einer mäßig starken Füllung der Blutkapillaren, verbunden mit sehr spärlichen Rundzellinfiltraten im periportalem Bindegewebe, ist an der Leber kein auffälliger Befund zu erheben. Auch die Milz zeigt histologisch keine Veränderungen. Ähnliche anatomische Befunde erhoben beim Hund nach einfacher Gallengangsunterbindung Ogata und Dietrich Gerhardt. Gerhardt konnte bei einfacher Gallengangsunterbindung nur eine Erweiterung der Gallenwege und einen Läppchenikterus nachweisen; leider fehlen bei diesem Versuch bakteriologische Untersuchungen von Leber und Galle.

Aus unseren mit allen Sicherungen angestellten Tierversuchen können wir also den Schluß ziehen, daß die reine Gallenstauung ohne Infekt weder mit Temperatursteigerung und Störung des Allgemeinbefindens, noch mit einer Veränderung am Blutbild einhergeht. Bei genauester Beobachtung des Stickstoffumsatzes sind keine von der Leber ausgehenden Stoffwechselstörungen festzustellen, abgesehen von der Resorptionsstörung infolge des Gallenabschlusses vom Darm.

Von diesen Ergebnissen, die durch sterile Stauung in den Gallenwegen erzielt wurden, sind diejenigen mit Stauung und Infekt völlig verschieden. Sie erklären unseres Erachtens die Möglichkeit jenes oben berührten Widerspruchs in der klinischen und anatomischen Beurteilung der Cholangiefrage durchaus, und beanspruchen daher unser besonderes Interesse.

In unserer Versuchsordnung erstrebten wir möglichst analoge Verhältnisse zu schaffen, wie sie sich klinisch beim Infekt der Gallenwege vorfinden. Darum beschritten wir verschiedene Infektionswege (cholangiogener, hämatogener und portaler Weg) bei vorübergehender (24 Stunden oder 5 Tage langer) oder dauernder Gallenstauung durch Choledochusunterbindung. Der Infekt wurde hierbei direkt mittels cholangiotroper Colistämme erzeugt (Hund Nr. 1—5).

In der zweiten Versuchsserie setzten wir hämatogene Infekte durch intravenöse Einverleibung eines Colistammes (Hund Nr. 6) sowie eines Streptococcus viridans (Hund Nr. 7), und zwar einmal bei freien Gallenwegen und dann ebenso bei einer Dauerligatur des Choledochus (Hund Nr. 7). Im letzten Experiment (Hund Nr. 8) wurde ein Infektionsversuch der Gallenwege von der Pfortader her (durch Injektion einer Colikultur in den Milzhilus) bei locker unterbundenem, noch durchgängigem Choledochus unternommen.

Wir fassen hier die Ergebnisse unserer Versuchsreihen kurz zusammen unter Hinweis auf die am Ende der Arbeit in den Einzelheiten mitgeteilten Protokolle.

Es sei zunächst bemerkt, daß in allen Fällen, in welchen der aufsteigende Infekt durch Injektion cholangiotroper Colikulturen in die großen Gallenwege bei vorübergehender oder dauernder Gallenstauung gewählt wurde, bei dem Versuchstier das klinische Bild der Cholangie zu beobachten war; daß jedesmal ein Ikterus (Stauungsikterus) mit Retention von Gallenfarbstoff sowie von Gallensäuren bei den Versuchstieren auftrat. Auch bei dem Hunde (Nr. 1), bei welchem die Ligatur nach 24 Stunden schon wieder gelöst wurde, traten durch den gleichzeitigen cholangischen Infekt schon nach 24 Stunden klinische Zeichen von Cholangie auf (zunehmender Ikterus, Gallensäurenretention, Aminacidurie bis 8%), die schnell nach der Lösung der Stauung wieder abgeklungen sind, aber doch zu erheblichen Parenchymveränderungen in den zentralen Läppchenteilen geführt haben, bei histologisch fast unveränderten Gallenwegen. Das Gewebe des nach 24 Stunden exstirpierten Leberstückes war bei kultureller Bearbeitung steril. Erst am 5. Tage gelang der Nachweis von Coli in der Leber. Es geht daraus hervor, daß auch bei negativem Kulturbefund der Leber und fehlenden histologischen Veränderungen an den Gallenwegen die klinische Diagnose Cholangie zu Recht bestehen, und daß eine derartige Cholangie zu erheblichen Parenchymveränderungen der Leber führen kann. Im gleichen Sinne spricht auch der Versuch Nr. 2, in welchem eine experimentelle Cholangie

auch klinisch hervortrat (Fieber, Ikterus, Bilirubin- und Gallensäurenretention, Aminacidurie), trotzdem nur geringfügige regionäre pericholangische Zellinfiltrate nachweisbar waren und 24 Stunden nach dem Infekt die Leber wieder steril gefunden wurde. Am 6. Tag fanden sich im probeexzidierten Leberstück stärkere pericholangische Zellinfiltrate; gleichzeitig gelang auch der Keimnachweis im Lebergewebe. Von dieser Cholangie ist der Hund trotz zweimaliger ausgiebiger Probeexzision aus der Leber völlig genesen; zu nennenswerten histologischen Veränderungen des Leberparenchyms ist es hier nicht gekommen.

Wie aus den Schlußprotokollen ersichtlich ist, kann also der in die gestauten großen Gallenwege künstlich hineingetragene cholangiotrope Colibazillus, obgleich er eine unzweifelhafte — auch klinisch hervortretende — Cholangie verursacht, die Gallenwege passieren, ohne wesentliche Veränderungen an denselben zu hinterlassen. Dabei kann der Infekt die Ursache für ausgesprochene, im zentralen Bereich der Leberläppchen gelegene Parenchymschädigungen sein, die sich auch wieder in klinischen Symptomen und Stoffwechselstörungen — vor allem der Aminacidurie — kundgeben. Daß die aseptische Choledochusunterbindung als solche für derartige Störungen nicht verantwortlich zu machen ist, zeigt die erste Serie unserer Versuche (s. oben). Da, wo länger dauernde Stauung bestand, pflegten pericholangische Zellanhäufungen oder gar pericholangische Abszesse aufzutreten, aber keineswegs allenthalben in der Leber, sondern in ausgesprochen regionärer Verbreitung bei vielfach intakten Gallengangsepithelien, so daß also die Anerkennung oder Ablehnung der klinischen Diagnose eines cholangischen Infekts durch den Anatomen nur nach eingehender histologischer Untersuchung der ganzen Leber zulässig ist. Der Nachweis, daß regionäre Abschnitte der intrahepatischen Gallengänge histologisch intakt sind, darf nicht gegen die klinische Annahme eines cholangischen Infekts verwertet werden. Auffällige Verfettungen des sonst intakten Zylinderepithels der Gallenwege sind offenbar häufige Folgen des cholangischen Infekts, auch eines gutartig völlig abheilenden (Nr. 2). Selbst bei Dauerstauung mit cholangischem Infekt kann ein großer Teil der Gallenwege, abgesehen von deren Erweiterung, unverändert bleiben (Nr. 3). Die portalen Lymphknotenschwellungen, die wir ja auch beim Menschen in solchen Fällen vorfinden, sind im Falle Nr. 4 und 5 besonders hervorzuheben. Die großen Gallenwege und die Gallenblase können dabei makroskopisch völlig intakt aussehen (Nr. 2 und 4), ja sogar bis zum Tode wieder völlig bakterien frei werden (Nr. 4), enthalten aber in der Regel die Erreger bei erhöhtem Agglutinationstiter des Serums gegenüber dem Infektionsstamm.

Unser Versuch nach Analogie der Verhältnisse, wie wir sie uns bei der subakuten und akuten Leberatrophie des Menschen vorstellen, durch eine Glykogenverarmung der Leber (durch Hunger und Phlorhizinglykosurie) eine erhöhte Bereitschaft zum Parenchymzerfall durch cholangische Infekte zu erzeugen, ergab kein eindeutiges Resultat. Es blieb bei den klinischen Zeichen einer Cholangie, der histologisch in der Leber geringe pericholangische Zellinfiltrate bei freien größeren Gallenwegen, aber ausgesprochene Verfettung der Gallengangsepithelien entsprachen. Dabei konnten aus den Gallenwegen bei sterilem Blut kümmernde Colibazillen gezüchtet werden. Das Leberparenchym selbst zeigte die gleichen Veränderungen wie beim Kontrollhund (beginnende pericholangische Abszesse und pericholangische Zellinfiltrate). Das Ergebnis dieses verhältnismäßig kurzzeitigen Hungerversuchs beim Hund ist natürlich nicht imstande, unsere Vorstellung von der Bedeutung der langdauernden Glykogenverarmung für hepatotrope Schädigungen des Menschen zu entkräften. Es ist immerhin bemerkenswert, daß dieser Hund (Nr. 5) mit seinem klinischen Komplex: Fieber, Ikterus, hohe Aminacidurie (Gesamt-N: Amino-N 15,7%!), sogenannte grüne Urobilinogenreaktion, also einen stärkeren Hinweis auf Parenchyminsuffizienz darbot als das gut ernährte Kontrolltier (Nr. 4).

Nun der hämatogene Infekt bei freiem und gestautem Gallenfluß! (Nr. 6 und 7).

Im ersten Fall (Nr. 6) fand sich zwar eine leichte klinische Cholangie: vom 4. Tag nach dem Infekt — trotz freier Gallenwege — ein Subikterus mit vermehrten Gallensäuren im Blut und Harn, eine sogenannte grüne Urobilinogenreaktion, aber keine Vermehrung der Aminacidurie. Bei dem getöteten Hund findet sich eine (traumatische) Endokarditis als Ausdruck der septischen Allgemeininfektion. Das Leichenblut erwies sich als völlig steril, die Gallenblase enthielt jedoch die intravenös injizierten Colibazillen in reichem Maße. Dabei bestehen in der Leber geringe periportale Rundzelleninfiltrationen, aber keine pericholangischen Zellanhäufungen, wohl aber eine Cholecystitis leichten Grades und eine auffallend isolierte Verfettung der Gallengangsepithelien, auf deren Schwellung wohl auch der klinisch nachweisbare mechanische Stauungsikterus zu beziehen ist. Dieser hat erneut den Infekt in der Gallenblase Fuß fassen lassen, die Ausbildung der Ausscheidungsbakteriocholie zum cholangischen Infekt leichtesten Grades begünstigt. Dieser Vorgang dürfte eine allgemeinere Bedeutung für die Entwicklung von leichter infektiöser Cholangie im Verlauf von Allgemeininfekten bei freien Gallenwegen besitzen.

Bei dem Hund Nr. 7 (Choledochusligatur und hämatogener Streptococcus-viridans-Infekt) führte der hämatogene Infekt mit nicht cholangiotropem Erreger lediglich zu mäßigen funktionellen Leberstörungen (Aminacidurie 6%, reichlich Leucin im Urin, grüne Benzaldehydreaktion, Ascites). Eine Aufklärung für die funktionellen Störungen, die in diesem Maße bei steriler Stauung nicht gefunden wurden, konnte die histologische Untersuchung der Leber nicht erbringen. Bakteriologisch waren Galle und Leber steril, Stauung und Toxinschädigung dürften hier für die funktionellen Störungen verantwortlich sein.

Besonders interessant scheint uns der letzte Tierversuch (Nr. 8), in welchem bei lockerer Choledochusunterbindung eine cholangiotrope Colikultur in den Milzhilus, also das Pfortaderwurzelgebiet, appliziert wurde. Hier entwickelte sich das klinische Bild einer Cholangie mit Symptomen, welche wir in der Klinik als untrügliches Kennzeichen des Parenchymzerfalls in der Leber im Sinne einer subakuten Leberatrophie anerkennen: Stauungsikterus mit exzessiv hohen Gallensäurewerten im Blut und Urin, Leucin- und Tyrosinbefund im Harn, Aminacidurie (31% des Gesamt-N), ausgesprochener Foetor hepaticus, grüne Urobilinogenreaktion im Harn. Histologisch in der Leber regionäre Parenchymzerstörungen im Zentrum der Acini und Epithelverfettungen der größeren interlobulären Gallengänge. Der Weg zu dieser Leberatrophie (s. Mikrophoto 3) ist hier aus experimentellen, klinischen und histologischen Gründen zweifellos der portale Infekt bei Stauung in den Gallenwegen gewesen, ein Weg, dem der eine von uns in der Pathogenese der Leberatrophie des Menschen (Umber, Klin. Wochenschr. 1923) eine besondere Bedeutung beimißt.

Wir fassen die Ergebnisse unserer experimentellen Studien über die Cholangie folgendermaßen zusammen:

Einfache, sterile Gallenstauung führt nicht zur Cholangie.

Die Cholangie kann auf enterogenem, hämatogenem und portalem Infektionswege zustande kommen.

Bei der infektiösen Cholangie können makroskopische Veränderungen in den großen Gallenwegen völlig fehlen und die intrahepatischen Gallenwege lassen — je nach Grad und Dauer der infektiösen Gallenstauung — histologische Veränderungen der Gallenwege, wie Epithelverfettung, Durchwanderung von Leuckoyten und pericholangische Zellanhäufungen, erkennen, die einen durchaus regionären Charakter tragen und fleckweise völlig fehlen können.

Die infektiöse (portaler Weg) Cholangie ist einer der Wege, die zur Schädigung der Leber im Sinne der subakuten oder akuten Leberatrophie führen.

Versuchsprotokolle.

1. Gruppe der Versuche.

Direkte Infektion der Gallenwege nach vorheriger Unterbindung der Gallengänge.

Versuch 1 (Tafel I).

24stündige Unterbindung des Gallengangs und Infekt des Gallengangs. Mittelgroßer Bastard, $1^1/_2$ Jahre alt, 9,5 kg Gewicht.

1. Tag: Operation 3^h 50′ p. m. Narkose: Äther. Ductus choledochus etwa 1 cm über dem Eintritt in den Zwölffingerdarm unterbunden. Punktion der Gallenblase: keimfreie, klare Galle. Injektion einer Aufschwemmung des schleimbildenden Colistammes Nr. 13277 (2 Ösen in 1,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung) in die Gallenwege.

2. Tag: Operation 3^h 50′ p. m. Narkose: Äther. Choledochusunterbindung gelöst, ein Leberlappen entnommen. Exstirpiertes Leberstück steril. Leber gegen gestern auffällig blaß und von lehmgelber Farbe, wie gekocht! Kapsel glatt und leicht getrübt. Gallenblase prall gefüllt, trübe, grünlich. Bauchfellüberzug der Gallenblase matt. Ductus choledochus bleistiftdick.

Das exstirpierte Leberstück auf dem Durchschnitt auffallend blaß und lehmgelb. Leberläppchen etwas vergrößert. Gallengänge erweitert; entleeren eine dünnflüssige, hellgelbe Galle. Schnittflächen entleeren fast kein Blut.

3. Tag: Zunehmende Apathie. Blutbild: 26900 Leukocyten. Im Ausstrich Eos. 0, Bas. 0, Lymph. 3%, Monocyten 0, Polynukl. 97% (M. 2%, J. 12%, St. 43%, S. 40%). Blutserum agglutinierte den Colistamm 13277 von 1 : 200 bis 1 : 400.

4. Tag: Die Apathie nimmt zn. Freßlust sehr schlecht.

5. Tag: Gegen 11^h 00′ im Ätherrausch durch Verbluten getötet.

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Skleren weiß!

Bauchhöhle: Das Bauchfell ist glatt und spiegelnd bis auf Verklebungen der Leber mit der vorderen Bauchwand und der der Gallenblase am nächsten gelegenen Leberlappen untereinander.

Leber: Vergrößert, von dunkler Lehmfarbe, Konsistenz fest. Ränder abgestumpft. Die Leberläppchen sind vergrößert, rotes Zentrum, umgeben von einem grüngelben Hof. Die Gallengänge sind nicht erweitert.

Gallenblase: Etwas verkleinert; Wand verdickt; Schleimhaut der Gallenblase und Gallengänge makroskopisch o. B. Gallenblaseninhalt leicht trübe; mikroskopisch: amorphe gelbgefärbte Schollen, mäßig viel Leukocyten, zylindrische Epithelien, reichlich bewegliche Stäbchen und reichlich fetttropfenähnliche, doppeltbrechende Gebilde.

Bakteriologisch enthalten Galle, Herzblut und Leber schleimbildendes Bacterium coli.

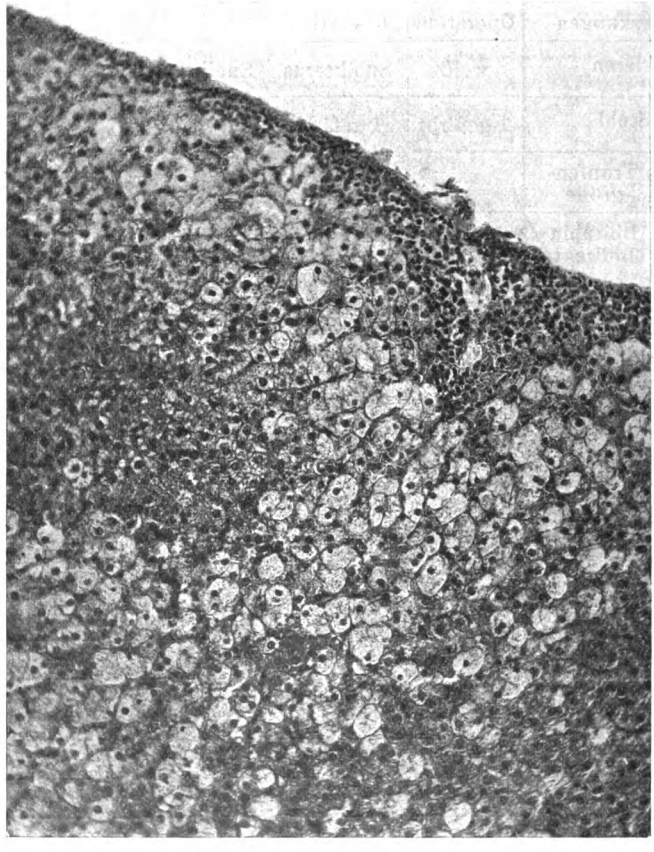
Tafel I (zu Versuch 1).

Tyrosin		—	0	0	0	0
Leucin		—	0	0	0	0
Amino-säuren-fraktion		—	7,7%	8,1%	2,35%	—
Gesamt-N		—	1,45%, 3,6 g	1,25%, 3,1 g	1,28%, 5,1 g	—
Amino-N		—	0,11%, 0,28 g	0,11%, 0,28 g	0,029%, 0,12 g	—
Bemerkungen		Operation	Operation	—	—	—
Skleren		weiß	Subikterus	Subikterus	weiß	weiß
Stuhl		1 gefärbt	1 gefärbt	0	1 leicht durchfällig	—
Serum	Tropfengröße	—	96,0 cmm	98,5 cmm	99,0 cmm	—
	Bilirubin indirekt	—	1 : 180 000	1 : 200 000	1 : 200 000	—
	Bilirubin direkt	—	Spur?	0	0	0
Urin	Tropfengröße	99,2 cmm	Vor der Lösung 99,0, der während der Operation gelassene Urin 90,5 cmm	97,2 cmm	98,2 cmm	98,9 cmm
	Urobilinogen	0	++	+	0	0
	Urobilin	0	++	0	0	0
	Bilirubin	0	?	0	0	0
	Eiweiß	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
	Spezifisches Gewicht	1014	1028	1024	1018	1019
	Menge	1200 ccm	250 ccm	250 ccm	400 ccm	120 ccm
Puls	A.	130	160	164	125	—
	M.	125	138	160	155	—
	F.	125	130	158	150	140
Temperatur	A.	39,3°	3,95°	39,8°	40,2°	—
	M.	39,1°	39,6°	40,2°	40,0°	—
	F.	39,0°	39,3°	40,0°	39,9°	40,2°
Versuch 1		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag

Histologische Untersuchung.

Probeexzision der Leber (entnommen 24 Stunden nach Setzung des aufsteigenden Infekts).

Läppchenzeichnung deutlich erhalten. Nur in der Peripherie der Läppchen ist die Balkenanordnung noch sichtbar, die zentralwärts sehr an



Mikrophoto 1. Hochgradige Leukocyteninfiltration der Glissonschen Kapsel. Vakuolige Leberzellen mit fleckig angeordneten, noch normal erscheinenden Leberzellen. (Fix. Formalin. Färb. van Gieson. Vergrößerung 82mal. Leitz: Okular III. Objekt 3.)

Deutlichkeit abnimmt. Im Zentrum ist sie ganz aufgehoben: Leberzellen hier ganz auffällig vergrößert und blasig. Protoplasma der zentral gelegenen Leberzellen nicht mehr färbbar. Zellen von zahlreichen Vakuolen durchsetzt. Die Leberzellen sind enorm vergrößert, so daß die dazwischen-

liegenden Kapillaren vollständig komprimiert sind. Die Zellen der zentralen Läppchenteile erinnern an Elemente, wie man sie bei Xanthomen antrifft (vgl. Mikrophotographie 1). Überall deutlich darstellbarer, ein Kernkörperchen enthaltender Kern der Leberzellen. Bei Fettfärbung nehmen die zentralen Leberzellen einen diffusen, wesentlich helleren Farbenton als die peripheren, normal erscheinenden Leberzellen an. Polarimikroskopisch in den zentralen Läppchenteilen vereinzelt doppeltbrechende Substanzen. In einem anderen Stück des probeexzidierten Leberlappens treten die eigenartigen, vergrößerten, vakuolisierten Zellen zurück. Hier sind im Bereich des interlobulären Bindegewebes ganz vereinzelt um venöse Gefäße kleine Leukocyteninfiltrate mit beginnender Abszeßbildung festzustellen. Die Glissonsche Kapsel enthält überall massenhaft Leukocyten. Hämosiderin nicht nachweisbar.

Die großen und kleineren Gallengänge zeigen überall ein gut erhaltenes Epithel mit gut darstellbaren Kernen. Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe ist im allgemeinen frei von zellulärer Infiltration. Nur ganz vereinzelt (Untersuchung vieler Präparate!) im Bereich der kleinen Gallengänge sehr gerinfügige Leukocyteninfiltrate und Wucherung der Bindegewebszellen in der Umgebung der Gallengänge. Die Gallengangslumina sind nicht erweitert. In ihrem Epithel größere und kleinere Fettkugeln, in den Lichtungen wenig zerfallene Bakterienreste.

Leichenpräparat der Leber (entnommen 5 Tage nach Setzung des Infekts und 4 Tage nach Lösung der Unterbindung des Ductus choledochus).

Verglichen mit dem probeexzidierten Leberstück zeigt das Präparat ein Fortschreiten des vom Zentrum des Läppchens ausgehenden Prozesses in den Leberzellen. Normales Protoplasma in der Hauptzahl der Leberzellen nicht mehr zu erkennen. Überall noch deutliche Kernfärbung, wenn auch an zahlreichen Stellen nur noch matt. Um die Zentralvenen vereinzelt Leukocyteninfiltrate. Im Verhältnis zum probeexzidierten Stück ist eine stellenweise Verkleinerung der Leberläppchen festzustellen, ebenso fehlen die Zellinfiltrate im Bereich der Glissonsche Kapsel. Kein Hämosiderin nachweisbar.

Gallengänge: Überall zylindrisches Epithel mit gut darstellbaren Kernen. Nur ganz vereinzelte, sehr geringe Leukocyteninfiltrate. Das pericholangische Bindegewebe sonst frei von jeder zellulären Infiltration. Im Gegensatz zur Probeexzision, deren Präparate in den zentralen Läppchenteilen keinen wesentlichen Fettgehalt zeigen, in allen Läppchen gleichmäßig eine starke Verfettung der zentralen Teile, peripher nur sehr geringe oder keine Fetteinlagerung. Im Epithel der großen und kleinen Gallengänge überall reichlich grobe Fetteinlagerungen. Polarisationsmikroskopisch nur an ganz vereinzelten Stellen geringe Mengen doppeltbrechender Substanz. In den Bakterienpräparaten, in den Gallengängen und im Läppchenbereich gramnegative Stäbchen.

Gallenblase: Epithel gut erhalten, Zellkerne überall gut darstellbar. In der Muscularis hochgradiges Ödem mit Leukocyteninfiltration. An einer Stelle eine große Abszeßbildung mit Zerstörung der Muscularis und des Bindegewebes. Ähnliche Veränderungen auch in den großen Gallengängen, bei gut erhaltenem Epithel.

Nieren: Kapsel durch Blutungen und kleine Leukocyteninfiltrate verdickt. Im Parenchym und um vereinzelte Glomeruli kleine Leukocyteninfiltrate.

Darm: Schleimhaut: Vergrößerung der Lymphknötchen und Hyperämie.

Milz: Deutliche Follikelschwellung und Hyperämie der Milzsinus. In den Präparaten aus Pankreas, Lunge, Hoden, Herzmuskel, Harnblase und Nebenniere keine pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Versuch 2 (Tafel II).

6tägige Stauung der Gallenwege und Infekt des Gallengangs. Mittelgroßer Bastard, etwa 2 Jahre alt, 10,5 kg Gewicht.

1. Tag: Operation 2^h 00′ p. m. Narkose: Äther. Unterbindung des Ductus choledochus. Punktion der Gallenblase. Galle klar. Mikroskopisch vereinzelt Epithelien, bakteriologisch steril. Injektion einer Aufschwemmung eines schleimbildenden Bacterium coli in den Ductus choledochus (Stamm 13277, 1 Öse auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung).

2. Tag: Operation 2^h 00′ p. m. Narkose: Äther. Leber rotbraun, Überzug glatt und spiegelnd, Ränder leicht abgestumpft. Exstirpation eines Leberlappens! Deutliche Läppchenzeichnung, Gallengänge nicht erweitert. Leberstück bakteriologisch keimfrei.

6. Tag: Operation 3^h 00′ p. m. Narkose: Äther. Lösung der Choledochusligatur. Leber ikterisch und vergrößert. Kapsel glatt spiegelnd, Konsistenz fest, Ränder abgestumpft. Die großen Gallengänge bleistiftdick erweitert. Exstirpation eines Leberstückes! Auf dem Schnitt deutliche Läppchenzeichnung. Die zentralen Läppchenteile dunkelgelbbraun gefärbt. Gallengänge erweitert, Wand makroskopisch unverändert. Bakteriologisch Bacterium coli, das keine Schleimbildung mehr zeigt. Galle leichtflockig; mikroskopisch vereinzelt Leukocyten, amorphe Schollen und reichlich bewegliche Stäbchen; bakteriologisch: Bacterium coli ohne Schleimbildung.

7. und 8. Tag: Zweimal dünnflüssige Durchfälle. Am 8. Tag der Subikterus geschwunden.

9. Tag: Allgemeinbefinden gut. Nachuntersuchung nach 8 Tagen zeigt nichts Krankhaftes mehr.

Histologische Untersuchung des 24 Stunden nach Setzung des Infekts entnommenen Leberlappens.

Die Läppchenstruktur überall gut erhalten. Die Leberzellen zeigen deutliche Balkenanordnung und im Bereich des ganzen Läppchens ein gleichartig gebautes Protoplasma mit gut darstellbaren Kernen. Ganz vereinzelt in den peripheren Läppchenteilen kleinste, aus wenigen Leukocyten und Spindelzellen bestehende Infiltrate. Die Leberzellen zeigen im Bereich der Zellanhäufungen nur schwache Kernfärbung und unscharfe Struktur. — Auch um kleine venöse Gefäße herum ganz vereinzelt ähnliche Zellinfiltrationen. — Die Gallengänge besitzen durchweg hohes, gut darstellbares Zylinderepithel. Lumen nicht erweitert. Das pericholangische Bindegewebe zeigte nur an vereinzelten, teilweise weit auseinander liegenden Stellen eine deutliche Leukocyteninfiltration, sonst nirgends Zellanhäufungen. In den Fettpräparaten überall grobkörnige Fetteinlagerung in den Gallengangsepithelien, Gallenfarbstoffeinlagerungen fehlen in den Leberzellen.

Tafel II (zu Versuch 2).

	Bemerkungen	1. Operation	—	—	—	—	2. Operation	—	—	—
	Aminosäurenfraktion	—	—	—	—	—	7,4%	—	—	4,2%
	Formol-N	—	—	—	—	—	0,031% 0,26 g	—	—	0,019% 0,152 g
	Gesamt-N	—	—	—	—	—	0,41% 3,5 g	—	—	0,45% 3,60 g
	Tyrosin	—	—	—	—	0	0	—	—	0
	Leucin	—	—	—	—	Spur	Spur +	—	—	0
	Skleren	weiß	weiß	weiß	leichter Subikt.	deutl. Subikt.	Subikterus	Subikterus	Ikterus?	weiß
	Kost	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt
	Stuhl	1 gefärbt	1 gefärbt	—	1 entfärbt	1 entfärbt	—	gefärbt (durchfällig	gefärbt (durchfällig)	1 gefärbt
Serum	Tropfengröße	102 cmm	—	—	—	—	98,2 cmm	—	—	99,5 cmm
Serum	Bilirubin indirekt	1 zu 200 000	—	—	—	—	1 zu 60 000	—	—	1 zu 200 000
Serum	Bilirubin direkt	0	—	—	—	—	Spur +	—	—	0
Urin	Tropfengröße	104 cmm	102 cmm	99,3 cmm	—	92,9 cmm	93,8 cmm	—	95,6 cmm	98,9 cmm
Urin	Urobilinogen	0	Spur +	+	0	0	0	+	+	0
Urin	Urobilin	0	Spur +	Spur	0	0	0	+	+	0
Urin	Bilirubin	0	0	0	Spur	Spur	leicht +	Spur	Spur	0
Urin	Eiweiß	0	Spur	0	Spur	0	Spur	Spur	Spur	+
Urin	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
Urin	Spez. Gewicht	1020	1012	1014	1015	1018	1013	?	1020	1020
Urin	Menge	300 ccm	375 ccm	80 ccm(?)	200 ccm	545 ccm	850 ccm	?	380 ccm	800 ccm
Puls	A.	160	120	140	120	140	110	150	160	100
Puls	M.	100	150	180	120	160	100	150	150	115
Puls	F.	—	150	180	120	150	80	140	160	110
Temp.	A.	40,5°	39,2°	39,5°	39,5°	39,3°	39,0°	39,0°	40,0°	38,5°
Temp.	M.	38,5°	39,3°	39,5°	39,4°	39,5°	39,5°	38,5°	39,0°	38,0°
Temp.	F.	—	39,5°	40,0°	39,3°	39,3°	39,6°	38,3°	39,6°	39,0°
Versuch 2		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag

Histologische Untersuchung des 6 Tage nach Infekt exstirpierten Leberstückes.

Gegenüber der Untersuchung am 2. Tage sind weder am Läppchenbau noch an der Anordnung der Leberzellen Veränderungen. Überall pralle Füllung der Gefäße. Die kleinen perivaskulären Infiltrate treten jetzt deutlicher hervor, an vereinzelten großen Gallengängen findet sich eine geringfügige oder mäßige Infiltration des sie umgebenden Bindegewebes. Der allergrößte Teil der Gallengänge zeigt jedoch keine Zellinfiltration des pericholangischen Bindegewebes. Alle Gallengänge zeigen ein deutliches zylindrisches Epithel mit gut darstellbaren Kernen. In den Fettpräparaten herdförmige, unregelmäßig angeordnete grobkörnige Verfettung der Leberzellen. Überall zeigen die Epithelien der Gallengänge grobkörnige Fetteinschlüsse. In den zentralen Abschnitten überall gleichmäßige Einlagerungen von Gallepigmentschollen in den Leberzellen, zwischen den Leberzellen überall reichlich Gallenzylinder.

Versuch 3 (Tafel III).

Dauernde Unterbindung des Gallengangs und Infekt der Gallenblase. Mittelgroßer Dackel, etwa 4 Jahre alt, 9,2 kg Gewicht.

1. Tag: Operation. Narkose: Äther. Ductus choledochus $1\frac{1}{2}$ cm vor seinem Übertritt in den Zwölffingerdarm doppelt mit Seide unterbunden. Die Gallenblase wird punktiert: klare, keimfreie Galle. Injektion einer Aufschwemmung des cholangiotropen Colistammes Nr. 13343 (1 Öse auf 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung) in die Gallenblase. Desinfektion. Naht. Nach der Operation ist der Hund lebhaft und frißt reichlich.

2. Tag: Das Tier ist matt, Freßlust ist schlecht.

3. Tag: Etwas lebhafter, Freßlust gering.

5. Tag: Operation 2^h 30′ p. m. Narkose: Äther. Entfernung eines Leberlappens. Leber vergrößert. In den medial gelegenen Leberlappen nahe dem Rand stecknadelkopfgroße gelblichweiße Stellen in dunkler Umgebung. Die Kapsel ist über diesen Stellen stärker getrübt.

Die bakteriologische Untersuchung des exstirpierten Leberstückes ergab »Colibazillen in Reinkultur«. — Vor der Operation erbrach der Hund am Morgen reichlich kaffeebraune Flüssigkeit. Am Abend stärkerer Verfall.

6. Tag: Der Hund stirbt 7^h 00′ a. m.

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Bauchhöhle: Geringe fibrinöse Auflagerungen im Operationsgebiet.

Leber: Vergrößert, Ränder abgestumpft, Farbe dunkelbraunrot. Unter der leicht getrübten Kapsel sieht man besonders im 2. Leberlappen linsen- bis kleinerbsengroße, umschriebene Bezirke von hellgelber Farbe. Auf den Durchnitten sind zahlreiche stecknadelkopf- bis kleinerbsengroße Höhlen sichbar, gefüllt mit rahmigem, gelbgrünem Inhalt, in Gruppen um größere Gallengänge angeordnet, im linken Lappen am zahlreichsten. Die mittleren und kleinen Gallengänge deutlich erweitert, aus ihnen entleert sich eine klare Galle. Läppchenzeichnung überall deutlich.

Tafel III (zu Versuch 3).

Tyrosin		—	—	—	—	0	—
Leucin		—	—	—	—	mikr. Spur	—
Amino-säuren Fraktion		—	—	—	10,6%	—	—
Gesamt-N		—	—	—	1,31% 3,27 g	—	—
Amino-N		—	—	—	0,14% 0,35 g	—	—
Bemerkungen		Operation	—	—	—	Operation	—
Skleren		weiß	weiß	undeutlicher Subikterus	Ikterus	Ikterus	Ikterus
Kost		gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt
Stuhl		0	1 gefärbt	0	1 gefärbt	1 leicht entfärbt	—
Serum	Tropfengröße	—	—	—	—	95,0 cmm	—
	Bilirubin indirekt	—	—	—	—	1:70000	—
	Bilirubin direkt	—	—	—	—	+/++	—
Urin	Tropfengröße	—	—	89,3 cmm	—	85,0 cmm	—
	Urobilinogen	0	0	0	0	0	Leichenurin 0
	Urobilin	0	0	0	0	0	0
	Bilirubin	0	0	Spur +	+	+	++
	Eiweiß	0	Spur	Spur	leicht +	leicht +	+
	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
	Spezifisches Gewicht	1014	1010	1020	1018	?	—
	Menge	150 ccm	210 ccm	180 ccm	250 ccm	?	—
Puls	A.	80	138	150	125	100	—
	M.	100	120	150	120	140	—
	F.	100	100	120	120	125	100
Temperatur	A.	38,4°	39,6°	40,0°	38,6°	35,0°	—
	M.	38,4°	39,4°	40,0°	38,4°	38,0°	—
	F.	38,3°	38,5°	38,5°	38,2°	37,0°	35,0°
Versuch 3		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag

Gallenblase und große Gallengänge prall gefüllt, leicht verdickt. Galle klar; mikroskopisch grüngelb gefärbte Schollen, vereinzelt Leukocyten und Epithelien, reichlich kleine, bewegliche Stäbchen.

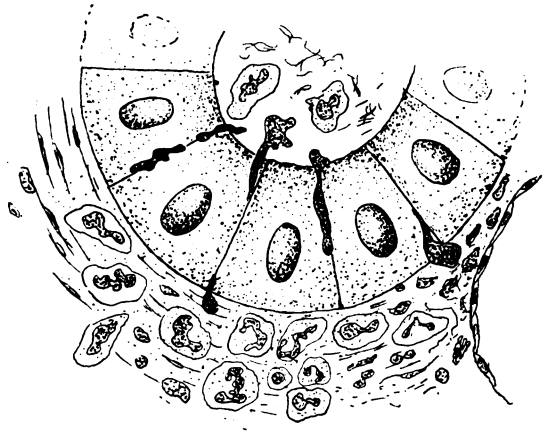
Sonst Organe der Bauchhöhle o. B.

Die bakteriologische Untersuchung

ergab im Herzblut, Leber und Galle Colibazillen in Reinkultur.

Histologische Untersuchung.

Leber: Die Läppchenzeichnung und Balkenanordnung der Leberzellen überall erhalten. Die zentralen Läppchenteile grünlich gefärbt durch Stauung der Galle in den intrazellulären primitiven Gallenkapillaren und Leberzellen. Zwischen den Leberzellen zahlreiche Gallenzylinder, die als klumpige und wurstförmige grüne Gebilde hervortreten. Zentrale Leberzellen: locker gefügtes Protoplasma, periphere Leberzellen: keine auffälligen Veränderungen. In den Sudanpräparaten in den zentralen Läppchenteilen grobkörnige Fetteinschlüsse, die peripheren Leberzellen besitzen nur staubförmige Fetteinlagerungen, nirgends doppeltbrechende Substanzen.



Mikrophoto 2. Durchwanderung von Leukocyten in das Gallengangslumen. Vergrößerung 840mal. Leitz: Okular III. $^1/_{12}$ Ölimmersion.

Die großen interlobulären Gallengänge sind stellenweise erweitert, ihr Epithel ist zum allergrößten Teil zylindrisch und gut erhalten. Die Kerne des Gallengangsepithels sind gut färbbar und besitzen überall ein deutliches Kernkörperchen. In den aus den verschiedensten Teilen der Leber entnommenen Präparaten mannigfaltigste Veränderungen an den Gallenwegen. Ein großer Teil ist unverändert, ein anderer zeigt Desquamation des gut erhaltenen Epithels. Wieder andere, und zwar die Mehrzahl, zeigen Leukocyteninfiltration ihrer Wandung von sehr wechselnder Stärke, die stellenweise bis tief in das interlobuläre Bindegewebe hinein-

reicht. Vielfach langgestreckte Leukocytenkerne zwischen den Gallengangsepithelien: Leukocyten, die auf der Wanderung in den Gallengang begriffen sind (Mikrophoto 2). Auffallend ist an allen Gallengängen, obwohl teilweise eine ausgebreitete Infiltration der Wand besteht, daß die Epithelien noch sehr gut erhalten sind. Die Sudanpräparate zeigen an manchen Stellen eine leichte Verfettung der Gallengangsepithelien. — In verschiedenen Läppchen, in einigen Präparaten ziemlich gleichmäßig verteilt, peripher herdweise Zellinfiltrate, entweder um feinste Gallengänge oder interlobuläre Venen gelegen. In den großen Infiltraten ist die Struktur der Leberzellbalken nicht mehr zu erkennen. Peripherie der Infiltrate unscharf begrenzt, vollständige Vernichtung der Leberzellen, in den zentralen Abschnitten nur Kerntrümmer und Gallenpigmentreste übrig. In der Peripherie der Infiltrate sind die erhaltenen Leberzellen durch Leukocyten auseinander gedrängt und abgeschnürt. In der Umgebung der Infiltrate reichlich prall gefüllte Blutgefäße, und im Gewebe zerstreute Erythrocyten. Die infiltrativen Veränderungen finden sich am ausgesprochensten im 1., 2. und 4. Leberlappen, weniger deutlich im 3. und vereinzelt im 5. Leberlappen. Im 3. und 5. Lappen finden sich auch die meisten unveränderten Gallengänge. — An einer Stelle ist der Einbruch eines verhältnismäßig kleinen Infiltrates in eine sublobuläre Vene sichtbar; in der Umgebung dieses Einbruchs sieht man in zwei Ästen der Pfortader große wandständige, reichlich Leukocyten und wenig rote Blutzellen enthaltende intravaskuläre Zellanhäufungen.

Gallenblase: In der eigentlichen Schleimhaut vereinzelt Leukocyteninfiltrate. In der Tunica fibrosa stark erweiterte Lymphgefäße mit reichlich Leukocytenanhäufungen und starke Hyperämie. Das Epithel überall gut färbbar und intakt. Ähnliche Veränderungen im Ductus cysticus und choledochus.

Milz: Follikel vergrößert, Pulpa überreich an mit Erythrocyten prall gefüllten Gefäßen.

Nebenniere: Fleckige Hyperämien, die stellenweise den Eindruck von Blutungen machen.

Pankreas, Darm, Nieren, Harnblase, Herzmuskel, Lunge und große Gefäße mikroskopisch unverändert.

Versuch 4 (Tafel IV).

Dauerstauung und Infekt der Gallenwege (Kontrollhund zu Versuch 5). Mittelgroßer Bastard, 4 Jahre alt, 10 kg Gewicht.

1. Tag: In Äthernarkose wird der Ductus choledochus fest unterbunden und in die Gallenwege 1 ccm ($^1/_2$ Öse!) einer 4 Jahre alten, abgeschwächten Colikultur injiziert. Ein kleines, zur Glykogenfärbung nach Best entnommenes Leberstück zeigt einen reichen, gleichmäßig verteilten Glykogengehalt der Leberzellen.

2. Tag: Der Hund ist sehr matt. Erbrechen reichlicher Massen einer trüben, wässerigen Flüssigkeit.

3. Tag: Gegen gestern keine Veränderung. Frißt nicht. Das Serum agglutiniert den injizierten Colikeim im Verhältnis 1 : 200. Im Blut sind keine Colikeime nachweisbar.

Tafel IV (zu Versuch 4).

		Versuch 4	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Urin		Tyrosin	—	—	—	—	—	—	Miltons Reagens: Spur, mikroskop. Spur
Urin		Leucin	—	—	—	—	—	—	mikroskop. Spur
		Aminosäurenfraktion	7,9%	?	8,9%	12,0%	7,5%	8,7%	10,7%
		Formol-N	0,099% 0,19 g	?	0,10% 0,35 g	0,061% 0,30 g	0,11% 0,27 g	0,11% 0,27 g	0,14% 0,28 g
		Gesamt-N	1,20% 2,4 g	?	1,13% 3,9 g	0,51% 2,5 g	1,45% 3,6 g	1,25% 3,1 g	1,31% 2,6 g
		Bemerkungen	Operation gegen $3^h 00'$ p.m.	—	—	—	—	—	—
		Skleren	weiß	weiß	weiß (?)	Subikterus	Subikterus	Ikterus	Ikterus
		Kost	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt
		Stuhl	0	1 gefärbt	0	leicht entfärbt	0	1 entfärbt	0
Serum		Tropfengröße	—	99,6 cmm	99,1 cmm	—	98,7 cmm	—	94,8 cmm
Serum		Bilirubin indirekt	—	1 : 200 000	1 : 200 000	—	1 : 66 000	—	1 : 70 000
Serum		Bilirubin direkt	—	0	0	—	Spur +	—	+
Urin		Tropfengröße	100,1 cmm	99,6 cmm	96,0 cmm	95.1 cmm	92,8 cmm	92,8 cmm	90,2 cmm
Urin		Urobilinogen	+ rot	0	0	0	+ schwach grün	+ schmutzig grün	+ schwach grün
Urin		Urobilin	Spur +	0	0	0	0	0	0
Urin		Bilirubin	0	0	0	+	+	+ + +	+ + +
Urin		Eiweiß	Spur +	Spur +	+	Spur +	+	+	+
Urin		Spez. Gewicht	1024	—	1024	1012	1024	1030	1030
Urin		Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
Urin		Menge	200,0 ccm	50,0 (?) ccm	350,0 ccm	500,0 ccm	250,0 ccm	250,0 ccm	200.0 ccm
Puls		A.	135	160	160	160	160	180	158
Puls		M.	100	160	190	160	170	160	155
Puls		F.	110	160	190	160	110	160	90
Temp.		A.	39,1°	38,7°	40,6°	40,5°	39,8°	39,8°	40,0°
Temp.		M.	38,5°	39,5°	40,8°	40,8°	40,3°	39,6°	40,0°
Temp.		F.	38,9°	39,5°	40,9°	40,7°	40,3°	39,7°	40,0°

5. Tag: Der Hund macht einen schwerkranken Eindruck.

7. Tag: Am Abend wird das schwerkranke Tier im Ätherrausch durch Verbluten getötet.

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Allgemeiner Ikterus.

Bauchhöhle: In der Gegend der Operationsstelle geringer Fibrinbelag.

Milz: Leicht vergrößert, etwas weich.

Leber: Gleichmäßig gelbbraun gefärbt, vergrößert, Konsistenz derb, Ränder abgestumpft.

Auf den Durchschnitten gelbbraun, die Läppchenzeichnung deutlich. Um die Gallengänge reichlich trübe, traubenförmig angeordnete, fleckige, grüngelb gefärbte Bezirke. Die Gallengangslichtungen sind in der Umgebung der beschriebenen Stellen besonders erweitert, ihre Wand ist gering verdickt, der auslaufende Inhalt ist leicht getrübt.

Gallenblase: Prall gefüllt, enthält klare Galle. Die großen Gallengänge bleistiftdick erweitert. Die Lymphknoten an der Leberpforte geschwollen und grünlich gefärbt.

Die bakteriologische Untersuchung der Leber und des Abszeßinhaltes ergibt Colibazillen und vereinzelt Streptokokken. Das Leichenblut bleibt steril, ebenso die Blasengalle. Agglutination des Colistammes ist bis 1 : 400 deutlich.

Histologische Untersuchung.

Leber: Die Leberläppchen sind im allgemeinen gut erhalten, die Balkenanordnung der Leberzellen überall in den erhaltenen Leberläppchen deutlich sichtbar. Von der Intermediärzone bis zur Zentralvene sowohl intra- als extrazellulär gelegene reichliche Gallenpigmentschollen. Fleckige feinkörnige Verfettung der Leberzellen. In den Präparaten des 2. und 3. Leberlappens regionäre größere und kleinere Leukocyteninfiltrate, in deren Bereich die Leberzellen zugrunde gegangen sind. An einzelnen Stellen erstrecken sich die Infiltrate über mehrere Leberläppchen, zwischen den Infiltraten sind die Leberzellbalken durch Leukocytenansammlungen auseinander gedrängt. Die Leberzellen zeigen eine Auflockerung ihres Plasmas. In den übrigen Leberlappen finden sich nur ganz vereinzelt Leukocyteninfiltrate, in deren Bereich die Leberzellen zugrunde gegangen sind; Infiltrate hier hauptsächlich in den peripheren Läppchenteilen oder im interlobulären Bindegewebe. Hämosiderin ist in mäßigen Massen in der Umgebung der großen Zellinfiltrate festzustellen. Die Gallengänge besitzen überall ein deutliches Zylinderepithel mit gut darstellbaren Kernen. Fetttröpfchen in den regionalen Epithelien. Pericholangisches Bindegewebe größtenteils frei von Leukocyteninfiltraten. Im 2. und 3. Leberlappen mäßig reichliche Gallengänge mit deutlicher Zellinfiltration ihrer Umgebung. An einzelnen Stellen gehen hier die Wandinfiltrationen in die großen Leukocyteninfiltrate über, doch weisen die Epithelien hier keine Desquamation oder Strukturänderungen auf.

Die Lebergefäße sind überall stark erweitert und reichlich mit roten Blutzellen angefüllt, vereinzelt enthalten sie nur Leukocyten.

Der Glykogengehalt (unmittelbar post mortem fixiert) ist im allgemeinen herabgesetzt.

Gallenblase und Gallengänge: Vereinzelt Leukocyteninfiltrate in den subepithelialen Bindegewebsschichten.

Milz: Starke Hyperämie in den Sinus und Schwellung der Follikel.

Periportale Lymphknoten: Entzündliche Schwellung, reichlich Gallenpigment in den Lymphsinus, starke Endothelablösung in den Sinus. Niere, Nebenniere, Pankreas, Herzmuskel und Darm mikroskopisch unverändert.

Versuch 5 (Tafel V).

Stauung und Infekt der Gallenwege beim glykogenverarmten Phlorhizin-Hungerhund, während des ganzen Versuchs bleibt die Stauung der Gallenwege bestehen. Mittelgroßer Bastard, $2^1/_2$ Jahre alt, 16510 g Gewicht.

Der Hund wird 13 Tage vor der Operation beobachtet. Täglich dreimal subkutan je 1 ccm einer $1^0/_0$igen Phlorhizinlösung. Bis zum 8. Beobachtungstage lebhaft, von da ab zunehmende Mattigkeit, täglich 4—10,6 g rechtsdrehenden Zuckers im Urin. Vor den Phlorhizingaben stets zuckerfrei. Zuckerausscheidung insgesamt **88,96 g** in 13 Hungertagen. Zu Beginn des Versuchs wog das Tier 16510 g, am 12. Tage noch 14190 g. Während des Hungerzustandes waren die Skleren des Hundes leuchtend weiß, weder im Urin noch im Serum waren Gallenfarbstoffe oder Gallensäuren nachweisbar.

1. Tag: Gegen $^1/_2 4^h$ p. m. Ductus choledochus fest unterbunden. Darauf Injektion von $^1/_2$ Öse (in 1 ccm Aqua physiol.) einer 4 Jahre alten, abgeschwächten Colikultur in die Gallenblase. Bei der Operation war an der Leber nichts auffälliges. Glykogenprobe der Leber nach Best ergab nur sehr geringe Glykogenmengen, die fleckweise in sehr feinen Körnchen in den Leberzellen liegen.

2. Tag: Am Morgen zweimaliges Erbrechen. Gegen Mittag 150 g gekochtes fettes Fleisch.

3. Tag: Einmaliges Erbrechen. Gewicht 13000 g. Das Serum agglutiniert den injizierten Colikeim im Verhältnis 1 : 200. Blut steril.

4. Tag: Der Kräftezustand ist aufs äußerste reduziert; angebotene gemischte Kost wird nicht gefressen.

6. Tag: Gewicht 12500 g.

7. Tag: Der Hund wird am Spätnachmittag getötet.

Während der Versuchsdauer von 19 Tagen hat das Tier im ganzen 4010 g Gewicht verloren. Im Urin wurden insgesamt 139,60 g rechtsdrehenden Zuckers ausgeschieden!

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Leiche einer stark abgemagerten Hündin. Skleren gelb.

Bauchhöhle: Geringe fibrinöse Auflagerungen im Operationsgebiet.

Tafel V (zu Versuch 5)

Urin	Tyrosin	—	—	—	0	—	—	0
	Leucin	—	—	—	0	—	—	0
Aminosäurenfraktion		15,7%	9,8%	10,6%	10,1%	9,5%	9,2%	10,0%
Formol-N		0,15% 0,6 g	0,14% 0,56 g	0,084% 0,5 g	0,14% 0,8 g	0,22% 0,7 g	0.11% 0,8 g	0,13% 0,65 g
Gesamt-N		0,95% 3,8 g	1,43% 5,7 g	0,79% 4,7 g	1,33 % 7,9 g	2,44% 7,3 g	1,25% 8,7 g	1,30% 6,5 g
Bemerkungen		dreimal täglich 1 ccm Phlorhizin (1%ige Lösung)						
Skleren		weiß	Subikterus (?)	Subikterus!	leichter Ikterus!	Ikterus	Ikterus	Ikterus
Kost		150,0 g fettes Fleisch	gemischt	gemischt	gemischt	Die angebotene Nahrung wird kaum berührt		
Stuhl		1 gefärbt	0	0	1 entfärbt	1 entfärbt	0	0
Serum	Tropfengröße	—	99,1 cmm	98,7 cmm	—	98,2 cmm	—	98,7 cmm
	Bilirubin indirekt	—	1 : 200 000	1 : 200 000	—	1 : 53 000	—	1 : 56 000
	Bilirubin direkt	—	0	0	—	+	—	+
Urin	Ges. Zucker	10,56 g	8,0 g	14,6 g	—	7,9 g	20,0 g	15,0 g
	Polarisation	2,64	2,00	2,44	—	2,66	2,86	3,0
	Tropfengröße	100,5 cmm	95,1 cmm	94,7 cmm	93,8 cmm	92,8 cmm	88,0 cmm	87,0 cmm
	Indikan	Spur	Spur +	Spur +	0	0	0	0
	Urobilinogen	+ (rot)	+ (braun)	+ (grau)	0	+ (grünlich)	+ (grün)	+ (grün)
	Urobilin	+	+	+	0	0	0	0
	Bilirubin	0	0	Spur + (?)	+	++	++	++
	Zucker	+	+	+	+	+	+	+
	Eiweiß	+	Spur +	+	Spur +	+	+	+
	Spez. Gew.	1030	1030	1024	1030	1030	1030	1020
	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
	Menge	400,0 ccm	400,0 ccm	600,0 ccm	600,0 ccm	300,0 ccm	700,0 ccm	500,0 ccm
Puls	A.	80	200!	160	180	160	170	—
	M.	90	160	180	160	170	160	120
	F.	90	160	180	180	180	140	100
Temperatur	A.	40,0°	40,3°	39,5°	40,4°	39,0°	40,1°	—
	M.	38,4°	39,6°	39,4°	39,9°	39,6°	40,0°	39,8°
	F.	38,6°	40,5°	39,0°	39,9°	40,6°	40,1°	39,8°
Versuch 5		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag

Leber: Vergrößert, Ränder leicht abgestumpft; Farbe gelbbraun. Konsistenz fest. Auf der Oberfläche herdweise Stellen von heller gelbbrauner Farbe. Die Läppchenzeichnung überall deutlich zu erkennen. Besonders im 2., 3. und 5. Leberlappen fällt in der Umgebung der erweiterten Gallengänge eine leicht grünlichbraun gefärbte, etwas getrübte Zone auf.

Gallenblase: Prall gefüllt, die großen Gallenwege fast bleistiftdick erweitert. Galle klar. Die Unterbindung sitzt fest und ist undurchgängig. Lymphknoten an der Leberpforte sind etwas vergrößert.

Galle: Mikroskopisch vereinzelt Epithelien, amorphe, gelbbraune Schollen und wenige Rundzellen mit dünnen Plasmamantel und großem Zellkern. Keine doppeltbrechenden Substanzen.

Die bakteriologische Untersuchung der Galle: »Spärlich und kümmerlich wachsendes Bacterium coli«.

Das Lebergewebe ergibt bakteriologisch einen reichlichen Streptokokken- und spärlichen Colibazillengehalt.

Das Leichenblut agglutiniert den Colistamm im Verhältnis 1 : 200. Colibazillen sind im Leichenblut nicht nachweisbar.

Histologische Untersuchung.

Leber: Leberläppchenzeichnung und Balkenanordnung der Leberzellen mäßig gut erhalten. Überall bei gut darstellbaren Kernen kleinere und größere vakuoläre Einschlüsse in den Leberzellen, besonders in den zentralen Läppchenteilen. Hier auch an vereinzelten Stellen intra- oder interzellulär gelegene Gallenzylinder. Grobkörnige Fetteinschlüsse in den zentralen Läppchenteilen. In den peripheren Leberzellen nur feinkörnig oder staubartig eingelagertes Fett. Nirgends doppeltbrechende Substanzen. — Die interlobulären Gallenwege stellenweise mäßig erweitert. Gallengangsepithel zum allergrößten Teil gut erhalten, die Kerne gut darstellbar, überall deutliche Kernkörperchen. An einzelnen Stellen in den gut erhaltenen. Gallengangsepithelien Fettkörncheneinschlüsse. Das pericholangische Bindegewebe ist größtenteils unverändert, an einzelnen Stellen eine wechselnd starke Infiltration mit segmentkernigen Zellen, so daß teilweise der Eindruck kleiner Abszesse entsteht, in deren Bereich jedoch die Gallengangsepithelien gut erhalten sind. — In Präparaten aus den verschiedensten Leberlappen finden sich regelmäßig Leukocyteninfiltrate, die um kleine Venen oder primitive intralobuläre Gallenkapillaren gelegen sind. Die Leberzellen im Bereich der Infiltrate eingeschmolzen, in der Peripherie auseinandergedrängt oder abgeschnürt. Überall rote Blutzellen und Hämosiderinschollen in den Infiltraten. Die Venen in der Umgebung der Leukocyteninfiltrate prall gefüllt, die Leberzellen intakt. Die Infiltrate sind am zahlreichsten im 1., 2. und 4. Leberlappen.

Grobkörnige Verfettung der zentralen Läppchenzellen bis zur intermediären Zone. In den Gallengangsepithelien ebenfalls bald mehr bald weniger deutliche Einlagerung von größeren oder kleineren Fettkugeln. Im Bereich der großen Zellinfiltrate zerstreute Reste verfetteter Leberzellen. Nirgends doppeltbrechende Substanzen. Die Bestpräparate zeigen hochgradigen Glykogenschwund der Leberzellen, es findet sich deutliches Glykogen nur in den weißen Blutzellen der Infiltrate.

Gallenblase und Ductus choledochus.

Die subepithelialen Schichten zeigen eine sehr mäßige Leukocyteninfiltration. Muscularis und subseröse Schichten sind frei.

Periportale Lymphknoten: Endotheldesquamation, Gallenpigment in den Lymphsinus und entzündliche Follikelschwellung.

Milz: Mäßige Füllung der Kapillaren mit Erythrocyten und eine Schwellung der Follikel.

Pankreas, Niere, Nebenniere, Darm, Lunge und Herzmuskel weisen keine histologischen Veränderungen auf.

2. Gruppe der Versuche.

Hämatogene Infektion der Gallenwege.

Versuch 6 (Tafel VI).

Hämatogene Infektion der freien Gallenwege.

1. Tag: Der Hund erhält 3 ccm einer leicht trüben Aufschwemmung des Colistammes Nr. 14702 (3 Ösen in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung) intravenös.

2., 3. und 4. Tag: Leichte Abgeschlagenheit; häufig wässerige Durchfälle.

5. Tag: Sehr scheu, Freßlust schlecht.

6. Tag: Kurz nach einer Herzpunktion zur Blutentnahme verendet der Hund unter den Erscheinungen einer starken Dyspnoe und hochgradigen Cyanose der Zunge und Skleren. Das Blut agglutiniert den Colistamm Nr. 14702 im Verhältnis 1 : 10000.

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Leichte Gelbfärbung der Skleren. Starke bläuliche Färbung der Schleimhaut des Maules.

Brusthöhle: Über den Ventrikeln liegt im Herzbeutel ein Fünfmarkstück großes, ein Millimeter dickes, gelbrotes, derbes Gerinnsel, über dem rechten Ventrikel in der Gegend der Kranzfurche adhärent (alte Einstichstelle). Am Endokard des Conus arteriosus der Arteria pulmonalis eine linsengroße, warzige, fest anhaftende Auflagerung (alte Einstichstelle!). Klappenapparat o. B., Lungen und große Gefäße o. B.

Bauchhöhle: Blutgefäße auffällig blutreich.

Leber: Die Leber ist ein wenig vergrößert, die Ränder sind etwas abgestumpft. Gallenblase, Gallengänge intakt. Die Galle ist flockig, mikroskopisch reichliche Massen beweglicher Stäbchen, vereinzelt Epithelien und Rundzellen. Polarimikroskopisch wenig doppeltbrechende Substanzen.

Milz: Etwas vergrößert, weich.

Darm: Die Schleimhaut ist von der Papilla Vateri an gerötet und aufgelockert. Besonders die Spitzen der Darmzotten zeigen starke Rötung und Schwellung. Die Peyerschen Haufen und Solitärfollikel sind glasig geschwollen und von roten Höfen umgeben.

Harnblase: Rötung um die rechte Uretermündung.

Bei der bakteriologischen Untersuchung bleibt das Leichenblut steril. Die Leber und die Blasengalle enthalten Bacterium coli.

Tafel VI (zu Versuch 6).

Kost		gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt
Skleren		weiß	weiß	weiß	leichter Subikt.	leichter Subikt.	leichter Subikt.
Bemerkungen		12h 00′ mittags. Injektion der Bazillenaufschwemmung	—	—	—	Leucin 0 Tyrosin 0 Ges.-N 2,3 g Form.-N 0,0713 g A.F. 3,0%	—
Stuhl		1 gefärbt	3 dünnflüssig, gefärbt	2 dünnflüssig, gefärbt	1 dünnflüssig, gefärbt	2 breiig, gefärbt	1 fest, gefärbt
Serum	Tropfengröße	—	—	—	—	98,6 cmm	—
	Bilirubin indirekt	—	—	—	—	1:17 000	—
	Bilirubin direkt	—	—	—	—	0	—
Urin	Tropfengröße	—	102,7 cmm	99,8 cmm	93,8 cmm	95,6 cmm	97,5 cmm
	Urobilinogen	0	0	0	+	+ grün	+ grünlich
	Urobilin	0	0	0	Spur +	+	+
	Bilirubin	0	0	0	0	0	0
	Eiweiß	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.
	Spez. Gewicht	1013	1010	1015	1013	1016	?
	Menge	600,0 cmm	700,0 cmm	500,0 cmm	700,0 cmm	700,0 cmm	?
Puls	A.	120	110	120	110	70	—
	M.	105	125	110	120	70	—
	F.	110	110	140	130	70	80
Temperatur	A.	40,0°	40,1°	39,8°	38,6°	39,3°	—
	M.	39,5°	40,4°	40,0°	39,5°	39,4°	—
	F.	38,7°	39,8°	39,8°	39,8°	39,7°	39,2°
Versuch 6		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag

Histologische Untersuchung.

Die Läppchenzeichnung der Leber ist sehr gut erhalten. Überall normale Anordnung der Leberzellbälkchen. Die Leberzellen zeigen sowohl in der Peripherie als auch in den zentralen Abschnitten ein homogenes, gut färbbares Protoplasma. Die Zellkerne sind überall gut färbbar. In Präparaten aus den verschiedensten Teilen der Leberlappen sind mäßig häufig unabhängig vom interlobulären Bindegewebe kleinere und größere Zellanhäufungen sichtbar, die fast ausschließlich interlobulär um die kleinen Gefäße angeordnet sind. Die Infiltrate drängen die Leberzellen mäßig auseinander. Im 1. Leberlappen findet sich an einer Stelle ein mittelgroßes Infiltrat, in dessen Zentrum die Leberzellen zugrunde gegangen sind. Alle Infiltrate bestehen vorwiegend aus Rundzellen. Die Kupferschen Sternzellen sind vermehrt und vergrößert. Sehr geringer, staubförmiger Fettgehalt der Leberzellen.

In allen Gallengängen, von den größten bis zu den kleinsten, zylindrisches Epithel mit gut färbbaren ovalen, basal gelegenen Zellkernen. Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe ist überall frei von zellulärer Infiltration. Die Fettfärbung weist in den Epithelzellen aller größeren, mittleren und kleinsten Gallengänge einen überaus reichen Gehalt an Fettkugeln auf, so daß die Epithelien direkt damit vollgestopft sind. Die Gallengänge erscheinen infolgedessen sehr eindrucksvoll als leuchtend rote Ringe in blauer Umgebung. Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe ist vollständig frei von Fett. Doppeltbrechende Substanzen sind in keinem der Präparate nachzuweisen.

Große Gallenwege: Die Gallenblase, der Ductus cysticus und Ductus choledochus zeigen bei wohl erhaltenem zylindrischem Epithel eine mäßige zellige Infiltration der subepithelialen Bindegewebschichten.

Niere: Hyperämie der Nieren.

Milz: Leichte Follikelschwellung und Ablagerung von körnigem Hämosiderin.

Darm: Schwellung der präformierten Follikel, Hyperämie der Zotten.

Versuch 7 (Tafel VII).

Hämatogene Infektion mit Streptococcus viridans bei unterbundenen Gallengängen.

1. Tag: Der Ductus choledochus wird einem Hunde etwa 2 cm über dem Eintritt in den Zwölffingerdarm mit Seide unterbunden.

2. Tag: Gegen Mittag 2 ccm einer 24stündigen Streptococcus viridans-Ascites-Bouillonkultur intravenös (Streptococcus viridans Stamm Nr. 12264). Nach der Injektion keine auffälligen Veränderungen.

3. Tag: Leicht verminderte Freßlust, sonst o. B.

5. Tag: Gegen Mittag 4 ccm einer 24stündigen alten Streptococcus viridans- (Stamm Nr. 12264) Ascites-Bouillonkultur intravenös. Seit dem Morgen häufige tetanusähnliche Zustände: Winseln, Aufbellen, dann teta-

Tafel VII (zu Versuch 7).

Aminosäurenfraktion		—	—	—	—	—	—	6%	—
Skleren		weiß	weiß	Subikterus	Subikterus	Subikterus	Ikterus	Ikterus	Ikterus
Tyrosin		—	—	—	—	—	—	0	—
Leucin		—	—	—	—	—	—	mikr.: reichlich makr.: Häutchenbildung	—
Bemerkungen		Operation	Injektion des Str. viridans	—	—	Injektion des Str. viridans. Auftreten d. Anfälle	—	—	—
Kost		gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt	gemischt
Stuhl		1 gefärbt	1 gefärbt	0	1 entfärbt	2 entfärbt	1 entfärbt	1 entfärbt	2 entfärbt
Serum	Tropfengröße	—	—	93,5 cmm	—	—	—	—	90,1 cmm
	Bilirubin indirekt	—	—	—	—	—	—	—	1 : 75 000
	Bilirubin direkt	—	—	—	—	—	—	—	Spur +
Urin	Tropfengröße	106,5 cmm	93,5 cmm	94,5 cmm	82,5 cmm	84,9 cmm	90,1 cmm	85,7 cmm	—
	Urobilinogen	0	0	grün	grün	grün	grün	leicht grün	leicht grün
	Urobilin	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bilirubin	0	0	+	++	++	++	+	+
	Eiweiß	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur
	Reaktion	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	alk.	Leichenurin
	Spez. Gewicht	1022	1024	1023	1020	1022	1022	1020	
	Menge	120,0 ccm	180,0 ccm	200,0 ccm	200,0 ccm	500,0 ccm	200,0 ccm	250,0 ccm	
Puls	A.	130	140	130	115	140	135	125	—
	M.	100	135	135	110	145	130	145	125
	F.	100	130	135	110	130	130	140	125
Temperatur	A.	39,8°	41,0°	40,0°	39,2°	40,8°	40,2°	39,4°	—
	M.	39,0°	39,6°	39,8°	39,0°	39,0°	39,5°	39,0°	39,5°
	F.	38,8°	39,6°	40,0°	39,3°	39,0°	39,6°	39,8°	38,2°
Versuch 7		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag

nisches Strecken der vorderen und hinteren Extremitäten. Dauer etwa 2 Minuten. Die Anfälle wiederholen sich am Tag fünfmal. Freßlust schlecht.

6. Tag: Anfälle bleiben aus. Der Hund ist sehr lebhaft.

7. Tag: Apathisch, Freßlust fast ganz aufgehoben.

Blutbild: Leukocyten: 54000, Ausstrich: Polynukleäre neutrophile Leukocyten 98% (M. 1%, J. 8%, St. 29%, S. 60%), Eos. 0, Bas. 0, Lymph. 0, Monocyten 2%.

8. Tag: Schwerkrank, erbricht öfters. Gegen Mittag wird der Versuch gemacht, ein Leberstück zur mikroskopischen Untersuchung zu exzidieren, während der Operation Tod.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll.

Gelb gefärbte Skleren. Hirnhäute und Hirn: Ohne besonderen Befund.

Bauchhöhle: 400 ccm trüber gelbbrauner seröser Ascites. Im Operationsgebiet geringe fibrinöse Auflagerungen.

Leber: Etwas vergrößert. Stellenweise geringe Fibrinauflagerungen. Ränder abgestumpft.

Gallenblase: Prall gefüllt. Große Gallenwege bis Bleistiftdicke erweitert.

Galle: Mikroskopisch vereinzelt amorphe gelbgrüne Schollen, Epithelien und ganz vereinzelt Leukocyten. Bakteriologisch: Galle und Leber steril. In der Ascitesflüssigkeit und im Herzblut vereinzelt Staphylokokken, die als Verunreinigung zu deuten sind.

Histologische Untersuchung.

Leber: Die Läppchenzeichnung und Balkenstruktur der Leberzellen überall deutlich. Die Leberzellen besitzen ein gut darstellbares Protoplasma mit wabigem Kern. In den zentralen Läppchenteilen zeigen wenige Leberzellen vakuolige Einschlüsse, die sich als Fetttröpfchen erweisen. Von der Intermediärzone an finden sich bis zur Zentralvene hin reichliche Gallenzylinder zwischen den Leberzellen eingeschlossen. In den zentralen Läppchenteilen besteht auch eine mäßige Hyperämie der Kapillaren. Hämosiderin und doppelt-brechende Substanzen sind nirgends festzustellen. — Die Glissonsche Kapsel enthält stellenweise kleine Leukocyteninfiltrate. An einzelnen Stellen finden sich dünne, reichlich Leukocyten enthaltende Auflagerungen auf der Leberkapsel. — Vereinzelt finden sich um kleine interlobuläre Gefäße kleine Rundzellinfiltrate, die größeren interlobulären Venen sind davon frei. Die Gallengänge sind erweitert, das Epithel ist zylindrisch. Im Plasma der Gallengangsepithelien finden sich an einzelnen Stellen feinkörnige Fetteinlagerungen. Das die Gallengänge umgebende Bindegewebe ist überall frei von zellulärer Infiltration.

Milz: Vergrößerung der Follikel und Hyperämie der Milzsinus. Gallenblase, Gallengänge, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Darm, Herzmuskel und Lungen weisen keine histologischen Veränderungen auf.

3. Gruppe der Versuche.

Infektion der Gallenwege durch das Pfortadersystem.

Versuch 8 (Tafel VIII).

Lockere, noch durchgängige Choledochusunterbindung und Injektion der Erreger in den Milzhilus.

1. Tag: Operation: In Äthernarkose wird der Choledochus locker, noch gut durchgängig, mit Seide unterbunden. Darauf wird in die Gegend des Milzhilus 1 ccm einer leichtgetrübten Aufschwemmung einer Colireinkultur gespritzt (in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, 3 Ösen des Colistammes Nr. 14702).

2. Tag: Sehr scheu und matt. Die Freßlust fast ganz aufgehoben. Im Blut ist bakteriologisch reichlich Bacterium coli nachweisbar. Colistamm Nr. 14702 wird im Verhältnis 1 : 100 agglutiniert.

3. Tag: Etwas lebhafter. Freßlust gut.

4. Tag: Wieder matt und sehr scheu, Freßlust mäßig. An diesem Tage fällt an der Atemluft des Hundes ein eigentümlicher aromatisch-süßlicher Geruch auf, der an aufgeschnittene Leber erinnert. Er ist als »Foetor hepaticus« auf Umbers Abteilung bei Parenchymzerfall der Leber bekannt.

5. Tag: Matt und teilnahmslos. An diesem Tage erreicht der Hund die tiefste von uns am Tier beobachtete Serumtropfengröße von 82,6 cmm. Mit dem Urin werden Leucin und Tyrosin ausgeschieden. Die Urobilinogenreaktion ist tief grün, Bilirubin ist ++. Der »Foetor hepaticus« ist sehr deutlich und kann schon aus einiger Entfernung wahrgenommen werden. Bakteriologisch: Blut auf Agarplatten, Schüttelkolben und bei Hämolyse in Aqua destilata steril; es agglutiniert den Colistamm Nr. 14702 bis zu 1 : 3200.

6. Tag: Lebhafter, Blutplatten steril. »Foetor hepaticus« verschwindet.

7. Tag: Der Hund macht keinen kranken Eindruck mehr.

8. Tag: Gegen $12^h\,00'$ in Äthernarkose eines Leberstückes Exstirpation. Leber nicht vergrößert. Auf der Oberfläche sind überall kleine, unscharf begrenzte, eingesunkene Bezirke sichtbar, die eine dunklere Färbung aufweisen. Die einzelnen Leberläppchen erscheinen teils vergrößert, teils verkleinert und sehr verschieden gefärbt, dunkelrot-gelblichrot. Aus dem Lebergewebe wachsen auf Endoplatten vereinzelte Colikeime.

9. Tag: Gegen $10^h\,00'$ a. m. stirbt der Hund plötzlich unter den Erscheinungen einer Herzschwäche. Schon am Morgen bestanden tonische Krämpfe der Körpermuskulatur.

Auszug aus dem Obduktionsbericht.

Bauchhöhle: Starke Verklebungen der rechts gelegenen Leberlappen mit der Umgebung. Die Milz ist an ihrem vorderen Pol mit dem großen Netz locker verklebt.

Leber: Normal groß. Serosaüberzug überall gleichmäßig leicht getrübt. Konsistenz etwas weich. Auf der Konvexität der Leber sind kleinere und größere, teilweise ineinander übergehende, leicht eingesunkene

Bezirke von dunkelroter Farbe sichtbar. Die erhabenen Stellen sind etwas derber als die Umgebung, und von hellerer braungelber Farbe. Auf den Durchschnitten durch die Leber zeigen die dunkleren Bezirke leichte Einsenkung der Oberfläche.

Gallenblase: Prall gefüllt. Die großen, extrahepatischen Gallengänge mäßig erweitert. Der Ductus choledochus ist an der Unterbindungsstelle für eine 3 mm dicke Sonde gut durchgängig.

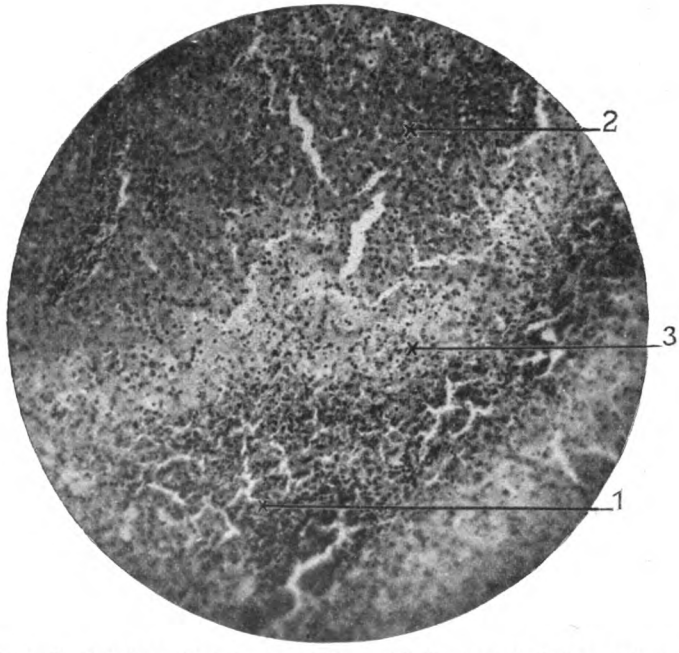
Milz: Vergrößert, mehrere Infarkte.

Mikroskopisch. Galle: Mäßig viele Epithelien, Leukocyten, amorphe, gelbgrüne Schollen und reichlich bewegliche Stäbchen.

In der Leichengalle findet sich bakteriologisch reichlich Bacterium coli. Die Milz enthält mäßig zahlreiche Colikeime; auch aus der Leber läßt sich Bacterium coli züchten. Das Leichenblut bleibt bei kultureller Verarbeitung steril.

Histologische Untersuchung.

Die Leberläppchenzeichnung teilweise undeutlich, ein Teil der Läppchen etwas verkleinert. Regelmäßig in den zentralen Läppchenteilen



Mikrophoto 3. Leichenpräparat der Leber. 10 Tage nach Setzung des portalen Infekts. *1* Zentraler Läppchenteil. Parenchymzerfall mit leukocytärer Infiltration um die Zentralvene. *2* Periphere, normal erscheinende Leberzellen. *3* Intermediärzone: mit wabigen, stark aufgehellten, schlecht färbbaren Leberzellen. (Fix. Formalin. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 51 mal. Leitz: Okular III. Objekt 1.)

Tafel VIII

Versuch 8	Temperatur			Puls			Urin							
	F. in °	M. in °	A. in °	F.	M.	A.	Menge ccm	Spezifisches Gewicht	Reaktion	Eiweiß	Bilirubin	Urobilin	Urobilinogen	Tropfengröße cmm
1. Tag	—	39,1	39,2	—	100	95	1200,0	1012	alk.	0	0	0	0	100,5
2. Tag	39,2	38,8	38,9	100	110	80	500,0	1010	alk.	0	0	0	0	100,0
3. Tag	39,4	39,3	39,4	130	80	130	550,0	1018	alk.	+	Spur?	0	0	89,5
4. Tag	39,6	41,0	39,4	140	135	140	900,0	1019	alk.	leicht +	+	0	grüne Reakt.	89,3
5. Tag	39,2	39,2	39,4	120	120	120	1100,0	1008	alk.	+	+	0	grüne Reakt.	88,4
6. Tag	39,5	39,9	40,0	120	140	125	850,0	1008	alk.	+	++	0	grüne Reakt.	88,2
7. Tag	39,5	39,6	39,7	110	140	130	1300,0	1008	alk.	+	++	0	grüne Reakt.	82,6
8. Tag	39,4	39,4	39,0	100	100	120	600,0	1019	alk.	+	+	0	leicht grüne Reakt.	90,6
9. Tag	38,4	38,5	38,6	80	100	80	190,0	1030	alk.	+	leicht +	0	+ rote Reakt.	95,1
10. Tag	38,3	38,5	38,3	100	95	160	200,0	1015	alk.	+	Spur +	0	+ rote Reakt.	96,3
11. Tag	37,5	37,0	—	160	170	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Der Hund stirbt plötzlich unter den Erscheinungen

(zu Versuch 8).

Serum			Stuhl	Bemerkungen	Skleren	Formol-N	Gesamt-N	Aminosäurenfraktion
Bilirubin direkt	Bilirubin indirekt	Tropfengröße cmm						
0	1 zu 200 000	104,7	1 gefärbt	—	leuchtend weiß	—	—	—
—	—	—	1 gefärbt	Operation 1h 00′ p.m.	leuchtend weiß	—	—	—
—	—	—	1 gefärbt	—	weiß	0,046% 0,253 g	0,54% 2,9 g	8,6%
—	—	—	0	—	andeutungsweise Gelbfärbung	0,03% 0,27 g	0,63% 5,7 g	4,7%
—	—	—	1 leicht entfärbt	Urin, Leucin: mikr. reichlich; makrosk. Häutchenbildung. Tyrosin: Millons Reagens, Spur; mikroskop. 0	Ikterus der Skleren	0,023% 0,25 g	0,44% 4,8 g	5,2%
—	—	—	1 gefärbt	**Foetor hepaticus!**	starker Ikterus	0,05% 0,43 g	0,30% 2,5 g	17,0%
++	1 zu 31 000	97,4	1 gefärbt	**Sehr starker Foetor hepaticus!** Leucin: mikrosk. reichlich; makrosk. Häutchenbildung. Tyrosin: Millons Reagens +; mikroskopisch +.	Ikterus	0,08% 1,04 g	0,38% 4,9 g	21,2%!
Spur +	1 zu 114 000	94,8	1 gefärbt	**Foetor hepaticus noch leicht +.** Leucin: mikr. reichlich, sehr große Kugeln. Tyrosin: Millons Reagens 0, mikr. 0.	Ikterus geringer	0,056% 0,34 g	0,66% 3,9 g	8,7%
—	—	—	0	—	mäßige Gelbfärbung	0,043% 0,08 g	1,26% 2,4 g	3,3%
—	—	—	1 gefärbt	Operation 3h 00′ p.m.	mäßige Gelbfärbung	—	—	—
—	—	—	0	—	—	—	—	—

einer Kreislaufschwäche gegen 11h 00′ a. m.

schwere Zellschädigung. Hier befinden sich die Leberzellen im Zustand vakuoliger Degeneration und sind zum großen Teil zugrunde gegangen. In den Sudanpräparaten zeigt sich ein Teil der vakuolisierten Leberzellen mit Fetttropfen erfüllt. Die Zellkerne der veränderten Leberzellen sind teils großblasig, teils sehr klein und stark gefärbt. Um die Zentralvenen im Bereich der zugrunde gegangenen Leberzellen regelmäßig Leukocyteninfiltrate bei maximaler Gefäßerweiterung mit starker Hyperämie und vermehrter Leukocytenansammlung im Gefäßbereich. Zwischen den zugrunde gegangenen oder degenerierten Leberzellen liegen Hämosiderinschollen, Gallenzylinder und rote Blutzellen verstreut. Die peripheren Läppchenzellen weisen keine Veränderungen auf, das Plasma ist frei von Einschlüssen, die Zellkerne sind wabig und gut darstellbar. Überall sind die interlobulären Gefäße prall mit roten Blutzellen gefüllt. Die Bindegewebsfasern weisen im Zwischengewebe und Läppchenbereich keine Veränderungen auf.

Die großen interlobulären Gallengänge sind erweitert, das Epithel ist gut darstellbar, teilweise enthält es mäßig Fetteinschlüsse, an anderen sehr vereinzelten Stellen ist das Gallengangsepithel leicht desquamiert. Der allergrößte Teil der Gallengänge weist in seinem umgebenden Bindegewebe keine Veränderungen auf. In einigen Leberteilen besteht eine leichte oder mäßige Leukocyteninfiltration des periportalen Bindegewebes; hier finden sich ganz vereinzelt um die Gallengänge größere Infiltrate, die fingerförmig bis tief in das interlobuläre Bindegewebe reichen oder sich zwischen die peripheren Leberzellen einschieben. An diesen Stellen enthalten die Infiltrate Gallenzylinder.

In der Glissonschen Kapsel teils mäßige, teils reichliche Leukocyteninfiltration.

Gallenblase: Mäßige Leukocyteninfiltration der subepithelialen Schichten. Das Epithel ist überall gut erhalten. Ductus choledochus: sehr geringe Leukocyteninfiltration der Schleimhaut bei erhaltenem Epithel.

Milz: Follikelschwellung, Hyperämie und Milzinfarkte.

Nieren: Vereinzelte Leukocytenansammlung in den Glomeruli. Pankreas, Darm, Herzmuskel, Hoden und Lungen ohne histologische Veränderungen.

Der Direktion des Lettehauses-Berlin sagen wir besten Dank für die Anfertigung der histologischen Präparate und Mikrophotographien.

Literatur.

Naunyn, Mit. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir. Bd. 29, Hft. 4/5. Klinik der Cholelithiasis 1892. Leyden-Vorlesung München. med. Wochenschr. 1911, Nr. 20. Du Bois Arch. 1868, S. 401, 1869, S. 579. Arch f. exp. Path. und Pharmakol. 1886, Bd. 21. — F. Umber, Der Infekt der steinfreien Gallenwege, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 32 (Subac. u. Ac. Leberatroph.). — Frankel, München. med. Wochenschr. 1918, Nr. 20. — Eppinger, Spezielle Path. und Therap. innerer Krankh. (Kraus-Brugsch) Bd. 6. — Ehret und Stolz, Mit. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1901, Bd. 7, Hft. 1—5; 1902, Bd. 10, Hft. 1/2. — v. Mieczkowski, Mit. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1900, Bd. 6, Hft. 1/2. — Duclaux, Chimi biolog. S. 185. — Netter, A.

d. physiol. norm. et path. 1896. — Kehr, Spezielle Path. und Terap. innerer Krankh. (Kraus-Brugsch) Bd. 7. — Pawlowsky, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. 33. — Doerr, Zentralblatt für Bak. Bd. 39. — Josef Koch, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1908, Bd. 60, Hft. 3. — Füttner, Berlin. Klin. Wochenschr. 1888, Nr. 19, 1889, Nr. 3. — Cotton, Sitzungsbericht der Akad. der Wissensch. in Wien 1896, Bd. 105, 2. Abt. — Biede und Kraus, Zentralblatt für inn. Med. 1896. — Fraenkel und Kraus, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1899, Bd. 32. — Ferraresi und Guarnieri, A. R. Academia Medica Roma Ser. 2, Vol. 3. — Oehnler, Arch. für Wissensch. und prakt. Tierheilkunde 1880, Bd. 6. — Strauß und Chamberland, Arch. de physiol. 1883. — Dreste e Armanni, Atti R. institato d'incorragiamento alle science Naturali, Napoli 1886. — Bernabei, Atti R. Academia Medica Roma Ser. 2, Vol. 5. — Pernice und Scagliosi, Deutsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 34. — Charcot et Gombault, Arch. de physiol. norm. et path. 1876. — Belussow, Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1881, Bd. 14. — Canalis, Internat. Monatsschrift für Anatomie und Histologie 1886, Bd. 3. — Chambard, Arch. de physiol. norm. et path. 1877. — Fischler, Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilkunde 1909, Bd. 3. — Gerhardt, Arch. f. exp. Path. und Parmakol. 1892, Bd. 30. — Harly, Arch. f. Anat. Physiolog. (Physiol. Abteil.) 1893. — Jannowitz, Zieglers Beiträge 1892, Bd. 2. — Lahousse, Zeitschrift für Heilkunde 1890, Bd. 2. — Sauerhering, Virchows Arch. 1894, Bd. 137. — Siegenbeck van Heukelom, Zieglers Beiträge 1896, Bd. 20. — Steinhaus, Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1891, Bd. 28. — Ogata, Zieglers Beiträge 1913, Bd. 55, S. 236. — Tsunda, Arch. f. path. Anat. und Physiol. 1908, Bd. 193, S. 213. — Borchardt, Klin. Wochenschr. 1. Jahrg. Nr. 20; 2. Jahrgang. Nr. 12.

XXIX.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Zürich.

Toxikologische Untersuchungen im Dienste der Avitaminoseforschung.

Von

W. R. Hess.

(Eingegangen am 14. VII. 1924.)

In der Avitaminoseforschung nimmt die Methode einen breiten Raum ein, Naturprodukte oder aus ihr hergestellte Präparate an qualitativ insuffizient ernährten Tieren auf ihre heilende Wirkung zu prüfen. Das Ziel solcher Versuche ist, einerseits Orientierung über das Vorkommen der einzelnen Vitaminfaktoren zu erhalten; andererseits handelt es sich um Versuche der Konzentrierung bzw. der Reindarstellung eines bestimmten Faktors mit dem Endzweck, ihn chemisch zu definieren. Wir müssen anerkennen, daß die erstgenannte Aufgabe in den letzten Jahren wertvolles Material zutage gefördert hat. Wir können uns aber der Feststellung nicht entziehen, daß wir in bezug auf das zweitgenannte Forschungsziel dem Kernpunkt der Frage noch kaum sehr nahe gekommen sind. — Bei dieser Sachlage ist es gerechtfertigt, wenn nach neuen Wegen gesucht wird, welche geeignet sind, uns über die Frage nach dem Wesen des Avitaminosezustandes weiter aufzuklären. Einen solchen Weg erblicken wir in Versuchen, einzelne, für bestimmte Avitaminosezustände charakteristischen Symptome durch andere Mittel, als das der einseitigen Ernährung zu erzeugen. Wir verfolgen dabei den Gedanken, vielleicht Erfahrungen zu gewinnen, welche geeignet sind, auf den Entstehungsmechanismus der Avitaminosesymptome selbst ein Licht zu werfen.

Prinzipiell ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß die Auswirkungen eines stofflichen Defizits sich dadurch reproduzieren läßt, daß ein störender Fremdkörper in den Ablauf des Zellchemismus hineingeworfen wird. Wenn dieser Fremdkörper einen physio-

logischen Zellbestandteil in seiner Funktion hemmt, so kommt dies — am Effekt bemessen — einer Defiziterscheinung gleich.

Es ist klar, daß ein derart den Zellchemismus störender Körper ein Gift sein muß. So kommen wir zur Begründung des Unternehmens, toxikologische Untersuchungen überhaupt mit der Avitaminoseforschung in Zusammenhang zu bringen.

Wir sind uns wohl bewußt, daß wir das Resultat solcher Beobachtungen mit Kritik zu verwerten haben. Im besonderen liegt in der Ähnlichkeit von Symptomen noch kein Beweis für die Gleichartigkeit im Mechanismus der Entstehung. In dem Maße, in welchem sich aber die Übereinstimmung einzelner Symptome häuft und sich verwandte Symptomenkomplexe herausbilden, verliert die Deutung an Wahrscheinlichkeit, daß es sich um zufällige Ähnlichkeiten handelt. Die Annahme einer ursächlichen Beziehung liegt unter solchen Umständen näher.

Bei der Disposition konkreter Versuche beschränkten wir uns auf eine einzelne Erscheinungsform der Avitaminose, nämlich auf die an Vögeln erzeugte B-Faktoravitaminose mit ihrem markanten Krankheitsbild, der Vogelberiberi. Die Art der Symptome weist uns in bezug auf die Wahl der Gifte in ganz bestimmter Richtung. Die Insuffizienz der an Beriberi erkrankten Tauben zu energetischen — sowohl mechanischen als auch kalorischen — Leistungen und die in vitro nachweisbare Herabsetzung der Sauerstoffzehrung der von Beriberitieren stammenden Gewebe deuten auf eine Läsion der Zellatmung hin.

In der Blausäure kennen wir ein Gift, dessen Wirkung sich eben in diesem Sinne entfaltet, indem der Zelle die Fähigkeit geraubt wird, den ihr zugeführten Sauerstoff zu verwerten. Es bedeutet eine konkrete Formulierung unseres Versuchsplanes, wenn wir Beobachtungen an blausäurevergifteten Tauben mit den Symptomen der Taubenberiberi vergleichend in Beziehung bringen.

Solche Versuche sind an anderer Stelle bereits beschrieben[1]). Es möge deshalb genügen, wenn ich nochmals darauf hinweise, daß man überrascht ist, mit welcher Konsequenz sich die Einzelsymptome der erwähnten Avitaminoseform im Blausäurevergiftungsbild wiederholen. Wir treffen den Opistotonus, das Rückwärtsüberschlagen des ganzen Tieres, die Streckkrämpfe der Beine; ja selbst der im Beriberianfall sich so charakteristisch ausnehmende Kopf- und Augennystagmus kommt bei Blausäuresymptomen

1) W. R. Hess, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 1921, Bd. 117, S. 284. — W. R. Hess und N. Messerle, Ebenda 1922, Bd. 119, S. 176. — W. R. Hess, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 1923, Bd. 198, S. 176.

gelegentlich zum Vorschein. Daneben der taumelnde Gang als leichtere, die Lähmungserscheinungen als stärkere Form der Vergiftung bzw. der Erkrankung; Temperaturabfall und, offenbar als Reaktion darauf, das Aufplustern des Gefieders, sind weitere Parallelerscheinungen. Übereinstimmung besteht ferner im Verhalten der Atmung und der Blutgase. Von der Blausäurewirkung ist bekannt, daß eine ausgezeichnete Arterialisierung des Blutes im Gegensatz zur Dyspnoe eines vergifteten Tieres steht; markant ist speziell der abnorm hohe Sauerstoffgehalt des venösen Blutes. Es bildet eine wichtige Vervollständigung unserer Kenntnisse des Beriberikrankheitsbildes, daß gemäß der Beobachtungen von Fleisch[1]) auch das Beriberitier die erwähnten Blutgasbefunde aufweist.

Durch diese Blausäureversuche ist gezeigt, daß sich eine Insuffizienz der Gewebeatmung bei Tauben in eine Symptomenkombination auswirkt, welche sich in ganz auffälliger Weise an das Bild der Taubenberiberi anlehnt. Nun ist durch Abderhalden[2]) und durch unsere eigenen Untersuchungen[3]) bekannt geworden, daß den Geweben bei Vogelberiberi eine in vitro nachweisbare Herabsetzung der Atmung eigentümlich ist. Damit erhalten die in ihrer äußerlichen Erscheinungsform so ähnlichen Bilder der Blausäurevergiftung und der B-Faktoravitaminose auch eine innere Beziehung. Sie hat uns zum Schlusse geführt, daß in der Pathogenese beider Zustände die Insuffizienz der Gewebeatmung überhaupt der bestimmende Faktor sei. Diese Auffassung erscheint uns um so eher begründet, als durch sie noch eine Reihe von Einzelheiten im Verhalten der Beriberitauben ihre ungezwungene Erklärung finden, ebenso auch der Mechanismus des Zusammenhanges zwischen Ursache und Wirkung. Wir verweisen auf das an anderer Stelle Gesagte, wo wir unter anderem auch ausführen, weshalb wir trotz der Einwendungen Abderhaldens unsere Auffassung weiterhin für begründet halten.

Wesentlich für unsere Argumentierung ist, daß sie weder in den Versuchen betreffend die Invitroatmung für sich allein genommen, noch in den Blausäureversuchen isoliert betrachtet, gesucht wird, sondern in der Verknüpfung der Ergebnisse beider Versuchsmethoden.

Nachstehend soll nun über weitere Beobachtungen berichtet werden, welche wir gemäß dem Versuchsplan, Gift als Instrument in der Avitaminoseforschung zu gebrauchen, unternommen haben. Sie stellen zum Teil eine systematische Erweiterung der bereits publizierten Blausäureversuche dar, zum Teil handelt es sich um tastende Versuche mit verschiedenartigen Substanzen, von denen ein Einfluß

1) A. Fleisch, Dieses Archiv 1922, Bd. 95, S. 17.
2) E. Abderhalden und Mitarbeiter, Pflüg. Arch. 1020—1924.
3) a. a. O., S. 367.

auf den Stoffwechsel bekannt ist. Dabei zogen wir auch solche Substanzen zur Kontrolle heran, welche eine den Stoffwechsel steigernde Wirkung entfalten. Hierbei mag auf den ersten Blick der Zusammenhang mit dem Ziel unserer Untersuchungen zu fehlen scheinen, da wir es ja bei Beriberi mit einer Herabsetzung des Stoffwechsels zu tun haben. Und dennoch ist es möglich, daß wir aus Beobachtungen mit stoffwechselstimulierenden Agenzien Anregungen erhalten können, welche sich im Sinne der Vitaminforschung auswerten lassen. Es kommt nur darauf an, an welcher Stelle des Zellchemismus der stimulierende Reiz eingreift. Ist dies am Anfangsglied der Kette dissimilatorischer Vorgänge, so kann der Fall eintreten, daß die Phase der oxydativen Aufarbeitung der Intermediärprodukte mit dem künstlich beschleunigten Abbauprozeß nicht Schritt zu halten vermag. Es kommt, gerade wie bei einer primären Insuffizienz der Zellatmung, zur Anhäufung dissimilatorischer Zwischenprodukte in den Zellen, wodurch — entsprechend unserer Vorstellung — die zentral entspringenden Reiz- und Lähmungssymptome ausgelöst werden. Damit ist auch genau der Punkt bezeichnet, in welchem sich die Pathogenese der Beriberi- und der Blausäuresymptome berühren.

Es liegt auf der Hand, daß das Versagen der oxydativen Phase in der Folge einer vermehrten Belastung des dissimilatorischen Stoffwechsels besonders dann leicht in Erscheinung tritt, wenn die Zellatmung geschädigt ist. Diese Überlegung gibt den Grund, weshalb neben den Versuchen an gesunden Tauben, hauptsächlich auch solche Tiere Giftwirkungen ausgesetzt wurden, die eine Vorbehandlung im Reisregime durchgemacht hatten. Dadurch wurde auch die Möglichkeit eröffnet, aus einer allfälligen Besserung des Zustandes Schlüsse zu ziehen.

Das Verhalten von Tauben unter chronischer Blausäurewirkung.

Anlaß zu diesen Versuchen gab in erster Linie die Absicht, die histologische Auswirkung einer über längere Zeit fortgesetzten Hemmung der Gewebeatmung kennen zu lernen. Es wurde derart eine Ergänzung der bisher sich nur auf das akute Vergiftungsbild erstreckende Beobachtung angestrebt. Daneben kommt solchen Versuchen vielleicht aber auch unabhängig von unserer Frage einiges toxikologisches Interesse zu. Der physiologische Teil der Untersuchungen ist seit längerer Zeit abgeschlossen, nicht aber die histologische Verarbeitung der Präparate, über deren Befunde an anderer Stelle berichtet werden wird. Wenn wir in diesem Zusammenhang schon über unsere Beobachtungen betreffend das Verhalten der Tiere

im chronischen Vergiftungszustand referieren, so geschieht es, weil Abderhalden[1]) unter den Argumenten, welche er gegen unsere Auffassung betreffend die Pathogenese der Vogelberiberi ins Feld führt, u. a. die Angabe macht, daß er bei Blausäurevergiftung nicht Hemmung des respiratorischen Stoffwechsels gesehen habe, sondern im Gegenteil eine Steigerung desselben. Wäre dies richtig, so würde allerdings die von uns den Blausäureversuchen beigemessene Bedeutung dahin fallen!

Nun liegt die Sache aber in bezug auf die Versuche Abderhaldens so, daß aus Beobachtungen einer vermehrten Kohlensäureabgabe eines Cy vergifteten Tieres im akuten Versuch überhaupt nicht auf den respiratorischen Zellstoffwechsel geschlossen werden kann, weil sich die im Blut enthaltene Kohlensäure störend dazwischen schiebt. Tatsächlich wird durch die sauren Produkte der unvollständigen Verbrennung unter Blausäurewirkung Kohlensäure aus dem Blute abgestoßen. Einen entsprechenden Abfall im Kohlensäuregehalt läßt sich bei akuter Blausäurewirkung direkt nachweisen[2]). Deshalb sind die von Abderhalden herangezogenen Beobachtungen nicht geeignet, eine andere Auffassung vom Einfluß der Blausäure auf die Gewebeatmung, als sie aus den bekannten Untersuchungen von Gebbert hervorgeht, zu begründen. In diesem Widerspruch der Meinungen beanspruchen nun, wie wir erkennen werden, unsere Beobachtungen betreffend die Dauerwirkung der Blausäure, besonderes Interesse.

Für eine chronische Einwirkung von Blausäure ist ihre Beimischung zur Atmungsluft die geeignete Applikationsform. Technisch ist die Sache aber nicht so einfach, weil der Intervall zwischen der Schwellenkonzentration eines toxischen Effektes und der letalen Konzentration sehr schmal ist. Kaum wird ein noch ohne wesentliche Störung ertragener Gehalt der Atmungsluft an Blausäure etwas gesteigert, so sind auch schon die Bedingungen überschritten, welche auf längere Dauer ertragen werden können. Offenbar verlegt Blausäure durch die Schädigung des Atmungsvermögens der Gewebe sich selbst einen Weg zur Entgiftung, so daß sich die Wirkung eines Konzentrationszuwachses kummuliert.

Nach anfänglichen Mißerfolgen gelang es dann aber doch, Tauben bis über 2 Monate unter stark ausgesprochener Blausäurewirkung zu halten, ohne daß die Letalitätsgrenze überschritten wurde.

1) E. Abderhalden und E. Wertheimer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1922, Bd. 194, S. 647 und Bd. 197, S. 131.

2) A. Fleisch, a. a. O.

Die Versuchsanordnung war dabei folgende: Wir bringen die Tauben in eine nach Art eines Aquariums konstruierte Glaskammer von etwa $^1/_3$ cbm Innenraum. In der Kammer ist eine Kohlenfadenlampe (50 K.) fixiert, und über sie ein Zylinderrohr aus weitmaschigem Drahtnetz gestülpt. Die obere Hälfte dieses Zylinders ist mit Holzwolle locker ausgefüllt. Über der Holzwolle mündet ein Glasrohr, welches durch den Rahmen des nach Art eines Fensters konstruierten Kammerdeckels gesteckt ist und mit einer Flasche mit Zyankalilösung in Verbindung steht. Tropfenweise fällt die Zyankalilösung auf die Holzwolle. Der von der brennenden Lampe aufsteigende warme Luftstrom verdampft das Wasser, wobei unter der Wirkung der Luftkohlensäure auch die Blausäure in den Luftraum der Kammer übertritt. Zur Erneuerung der Kammerluft wird durch ein zweites in der Kammer mündendes Glasrohr vermittelst einer Wasserstrahlpumpe andauernd Luft abgesogen. Dadurch ist nicht nur für stetige Lufterneuerung gesorgt, sondern es wird gleichzeitig auch ein Übertritt von Blausäuredämpfen in die Zimmerluft durch Spalten zwischen Kammer und Deckel verhindert; denn infolge des Absaugens der Luft wird ein ständiger Luftstrom aus dem Zimmer in die Kammer hinein unterhalten. — Die Leistung der Wasserstrahlpumpe kann mit Feineinstellung der Wasserzufuhr reguliert werden. Den Zufluß der Zyankalilösung durch einen Hahn direkt zu dosieren, erwies sich als unzweckmäßig, weil sich die Durchtrittstelle des nur ganz wenig geöffneten Hahnes zu leicht verstopft, selbst bei Verwendung filtrierter Lösung. Der Zweck wurde dagegen erreicht durch eine Einrichtung, bei welcher Paraffinöl in die Flasche mit Zyankalilösung geleitet wird. Durch sie wird die Zyankalilösung verdrängt, so daß sie in der gleichen Menge auf die Holzwolle abtropft, in welcher das Paraffinöl in die Zyankalireserveflasche einfließt. Der Zufluß des Paraffinöles läßt sich wegen der höheren Viskosität viel sicherer regulieren als die wässerige Zyankalilösung, für welche der Hahn allzu stark abgedreht werden muß, als daß noch eine feine Dosierung möglich wäre. Für das Einbringen der Tauben in die Kammer und für den Futterwechsel ist in den Deckel ein kreisrundes Loch geschnitten. Die Weite des Loches ist so gewählt, das ein eingeschobener Arm das Loch annähernd ausfüllt. Derart ist ein Austausch zwischen Kammer- und Zimmerluft während der Beschickung der Kammer mit Tauben und während des Wechsels der Futtergefäße auf ein Minimum reduziert. Für die übrige Zeit ist das Loch mit einem eingepaßten Deckel verschlossen gehalten.

Die Beobachtung der Tauben erstreckte sich auf ihr allgemeines Benehmen und auf das Verhalten der Atmung: Während des Aufenthaltes in der Kammer sitzen die Tauben träge da, meist in der Nähe des wärmenden Lichtes oder an der zeitweise in die Kammer scheinenden Sonne. Das Gefieder ist dabei aufgeplustert. Es wurde mehrfach versucht, durch Steigerung der Blausäurezufuhr zur Kammer-

luft das Krampfstadium zu erzeugen und dieses über eine längere Zeit hinzuziehen. Krämpfe konnte man dabei wohl in typischer Form erhalten. Das Schicksal des Tieres steht aber in diesem Zustand auf des Messers Schneide!

Wenn das Tier nicht rasch aus der Kammer genommen wird, geht es so schnell zugrunde, wie bei einer letal dosierten Injektion. Wenn man aber die Taube herausnimmt, erholt sie sich sehr rasch unter Abklingen der Reiz- und Lähmungssymptome.

Zur Kennzeichnung des Verhaltens der Atmung seien zwei typische Beispielfälle aufgeführt:

Normale Taube, 4 Monate alt, 270 g Gewicht, kommt in Blausäurekammer.

Körpertemperatur 41,8°, Puls 170, Atmung 86.

Tage vom Beginn des Versuchs	0	½	1	2	3	4—6	7—27	28	29
Atmungsfrequenz	86	64	42	28	**26**	**24**	**21—24**	**26**	†

Gesunde Taube, 6 Wochen alt, 305 g Gewicht, kommt in Blausäurekammer.

Körpertemperatur 41,7, Puls 170, Atmung 64.

Tage vom Beginn des Versuchs	0	1	2	3	5—8	10—11
Atmungsfrequenz.	64	52	34	28	**26—24**	**22—24**

Am 12. Tage wird die Taube für kurze Zeit aus der Kammer genommen (Kammerreinigung). In diese zurückversetzt beträgt die Atmung 54, eine Stunde später 32; die fortgeführte Beobachtung ergibt:

Tage vom Beginn des Versuchs	13—15	16—20	21—48	49	50—65
Atmungsfrequenz.	28—26	24	**21—23**	Kammer-reinigung	24—26

Am 66. Tage wird die Taube zur Beobachtung herausgenommen; es werden folgende Daten festgestellt:

Zeit nach Entnahme aus der Kammer	Temperatur	Puls	Atmung
5 Minuten	42,7	210	72
30 »	42,9	212	74
1 Stunde	42,8	208	72
2 Stunden	42,4	204	70

Gewicht 315 g. Im Verhalten des Tieres fällt nichts Besonderes auf. Nach 2stündigem Aufenthalt außerhalb der Kammer kommt die Taube wieder in dieselbe zurück.

Am nächsten Morgen wird das Tier mit zurückgeworfenem Kopf am Boden liegend gefunden. Kurz darauf geht es ein.

Wie in den ausgeführten Beispielfällen konnte bei allen Tieren die Erscheinung festgestellt werden, daß im Verlauf von 3—4 Tagen die Atmungsfrequenz von den Normalwerten von 50—70 pro Minute auf etwa 30 absinkt und sich im Verlauf weiterer 2—4 Tage auf eine Minutenfrequenz von 20 und 24 stabilisiert. Dabei ist die Atmung keineswegs besonders tief. Unter Einschätzung der zentralen Stellung der Atmung im Zellchemismus kann man sich der Verwunderung nicht entziehen, daß eine so starke Absenkung der Atmung mit einem Weiterleben für so lange Dauer überhaupt vereinbar ist. Auf jeden Fall stimmen die referierten Beobachtungen nicht zu der Anschauung Abderhaldens, daß Blausäure den respiratorischen Stoffwechsel steigere. Vielmehr bestätigen sie die bisher geübte Vorstellung betreffend Blausäurewirkung. Wenn uns auch in diesen Versuchen die den respiratorischen Stoffwechsel messenden Daten nicht bekannt sind, so besteht doch kein Zweifel, daß eine Verlangsamung der Atmung auf ein Drittel der Norm nur mit einer Herabsetzung des Gaswechsels vereinbar ist, insbesondere bei Fehlen einer kompensatorischen Vertiefung der einzelnen Atemzüge.

Allerdings begegnen wir auch noch unter anderen Bedingungen dieser Erscheinung eines Niedergleitens der Atemfrequenz meist bis auf 20 Atemzüge und darunter: Im Verlaufe der sich entwickelnden B-Faktoravitaminose. Während die akuten Anfälle häufig mit Beschleunigung der Atmung einhergehen, sind absonderlich niedrige Atmungszahlen für das latente Stadium der Vogelberiberi und die freien Intervalle charakteristisch. Wir erkennen also, daß der für das Anfallstadium bereits nachgewiesene Parallelismus auch im anfallfreien Stadium besteht.

Es bestätigt unsere Vorstellungen, wenn beim Blausäurekammertier auch die weiteren Folgen einer Einschränkung der oxydativen Prozesse in Erscheinung treten; sie drücken sich in seinen schon erwähnten Maßnahmen zum Zwecke vermehrten Wärmeschutzes aus: Aufplustern des Gefieders, Aufsuchen einer äußeren Wärmequelle. Nicht weniger markant ist die Vermeidung jeder körperlicher Anstrengung. Die Kammertaube geht selten und langsam. Sie steht auch fast nicht, sondern setzt sich in der Regel so tief,

daß sie mit dem Bauch auf dem Boden aufruht. Wird sie durch Schreck gejagt, so tritt sehr rasch Dyspnoe auf.

Bei Beginn der Versuche mit der Blausäurekammer waren wir darauf gespannt, ob im Verlauf eines längeren Aufenthaltes eine Angewöhnung des Tieres an das Gift erfolge. Die Resultate geben eine negative Antwort. Die Atmungsfrequenzen bleiben bei konstanter Ventilationsgröße der Kammer und konstanter Blausäurezufuhr innerhalb kleinerer Schwankungen unverändert, wenn sich die Atmungszahl einmal auf dem niedrigen Niveau stabilisiert hat. Durch die Blausäure also wird der Gewebeatmung eine Hemmung auferlegt, welche mit keinem physiologischen Mittel kompensiert werden kann. Dementsprechend lassen sich auch nach Entnahme des Tieres aus der Kammer nicht im geringsten Zeichen einer Überfunktion des vom Hemmungsfaktor nunmehr befreiten Oxydationschemismus erkennen. Ich möchte sagen leider, weil eine in dieser Richtung gehende Gleichgewichtsstörung der Zellatmung in verschiedener Hinsicht interressant wäre. Die Tatsache des Ausbleibens einer Kompensation der Blausäurewirkung führt uns darauf, eines weiteren Einwandes von Abderhalden und Wertheimer[1]) Erwähnung zu tun. Abderhalden folgert nämlich, daß das Zutreffen meiner Auffassung von der Wesensverwandtschaft der Vogelberi und der Blausäurewirkung daran geprüft werden könne, ob auch die letztere wie die erstere mit Hefe- bzw. Kleieextrakten beseitigt werden könne. Dieser Schluß setzt voraus, daß die Zellen in der Lage sind, an die Stelle oder neben die durch Blausäure in der Funktion gehemmten Atmungskatalysatoren neu angebotene, katalytisch aktive Substanz einzufügen. Diese Hypothese trifft nun aber offenbar nicht zu. Es ist eben ein Unterschied, ob die Atmungsinsuffizienz einer Zelle dadurch bedingt ist, daß Lücken im stofflichen Bestand (infolge fehlenden Ersatzes bei einseitiger Ernährung) bestehen, oder ob die Fermentorte durch das inaktivierte stoffliche Prinzip der Atmungskatalyse besetzt sind.

Die Wirkung von Phosphatinfusionen auf Reistauben.

Die Wirkung von Phosphaten zu kontrollieren hat Interesse wegen ihrer durch Embden und Mitarbeiter festgestellten Rolle bei der Kohlehydratdissimilation.

Es wurden 5 Versuche an 5 verschiedenen Beriberitauben ausgeführt.

---

1) Abderhalden und Wertheimer, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiologie 1922, Bd. 194, S. 647.

Die Applikation erfolgte in Form einer $^1/_6$ m Lösung eines Gemisches von primärem und sekundärem Natriumphosphat (Ph = 7,5). Als Resultat ergab sich folgendes: Die Temperatur erleidet regelmäßig eine Absenkung um 1—3°. Je tiefer die Anfangstemperatur ist, um so langsamer erfolgt die Rückkehr zu ihr. Sie erfolgt in einer Zeit zwischen 5 und 24 Stunden.

Die Pulsfrequenz steigt regelmäßig an, und zwar um etwa 30 Pulsschläge pro Minute; bei Tieren mit niederen Pulszahlen — entsprechend einem vorgeschritteneren Stadium der Avitaminose — scheint der Ausschlag etwas stärker zu sein. Nach 12—24 Stunden ist der Puls wieder nahe seinem Ausgangswert. Die Atmungsfrequenz änderte sich nicht in allen Fällen in gleichem Sinne. Bei den 3 Tieren, bei welchen sie zwischen 18 und 38 lag, wo sie also bereits stark abgesunken war, stieg sie an. Bei 2 Tieren, bei welchen sie vor dem Versuch noch über 50 lag, fiel die Atmungsfrequenz hingegen ab. — Im allgemeinen Verhalten war eine Verschärfung der Reizsymptome unverkennbar, soweit es sich um Tiere in vorgeschrittenem Zustand der Avitaminose handelte.

Phenyläthylamin.

In 9 Einzelversuchen wurden an 7 verschiedenen Tauben z. T. nach Vorbehandlung im Reisregime Dosen zwischen 0,02 und 0,1 g intermuskulär injiziert. Die letzt genannte Menge erwies sich als tödlich (Reistaube). In den übrigen Fällen war der Primärerfolg eine Herabsetzung von Temperatur, Puls und Atmung. Sie war eine halbe Stunde nach der Injektion schon sehr markant, nach 1 Stunde noch stärker ausgesprochen; nach weiteren 2—3 Stunden war in den meisten Fällen das Depressionsstadium, wenigstens betreffend Temperatur, überwunden und von einer zweiten Phase mit erhöhter Temperatur abgelöst. Diese Temperaturerhöhung blieb einige Tage erhalten. Die endgültige Rückkehr zur Ausgangstemperatur erfolgte bei den verschiedenen Tieren zwischen dem 2. und 7. Tage. Folgende Beispiele dienen zur Illustrierung.

Versuch 69.

Gesunde Taube erhält 0,02 g Phenyläthylamin durch intramuskuläre Injektion.

Zeit / Injektion ↓	30 Min.	75 Min.	90 Min.	3 St.	6 St.	24 St.	36 St.	48 St.	72 St.
Temp. 42,5	41,1	41,6	41,6	41,9	41,9	41,4	41,6	41,7	42,0
Puls 164	162	160	162	162	164	168	168	168	168
Atmung 62	60	62	68	66	64	80	80	82	80

Versuch 74.

Reistaube erhält 0,04 g Phenyläthylamin durch intramuskuläre Injektion.

Zeit	Injektion ↓	15 Min.	60 Min.	18 St.	48 St.	60 St.	4 Tage	5 Tage	6 Tage	7 Tage
Temp.	38,7	35,9	35,1	39,3	39,1	39,2	39,4	39,7	39,6	39,2
Puls	138	118	120	132	144	140	142	140	144	140
Atmung	28	5	6	28	30	28	26	26	20	20

Bei 2 Tauben, welche im bereits stark vorgeschrittenen Stadium der Avitaminose je 20 mg injiziert erhielten, kam es im Verlauf des Abfalles der Atmungsfrequenz für kurze Zeit zur Auslösung von Reizsymptomen.

Hier, wo bereits unter dem Einfluß des einseitigen Regimes die Atmungsfrequenz stark abgefallen, war die Atmungshemmung auch besonders prägnant. Unter dem Einfluß des Giftes fiel sie in einem Fall so stark, daß 20 Minuten nach der Injektion nur noch alle 10 bis 15 Sekunden 1 Atmungszug erfolgte. Eine Stunde nach der Injektion atmete das Tier mit 6 Atmungszügen pro Minute gegenüber 28 Atmungszügen vor der Injektion. Der Phase verminderter Atmungsfrequenz folgte eine vorübergehende Atmungsbeschleunigung.

Tyramin[1]).

Mit dieser Substanz wurden 9 Einzelversuche an 5 verschiedenen Reistauben und 2 Versuche an Gesundtauben ausgeführt (in analoger Dosierung wie bei den vorhergehenden Versuchen). In bezug auf die Vergiftungssymptome besteht weitgehende Übereinstimmung mit denjenigen bei Phenyläthylamin. Sie treten auf gleiche Dosen bezogen im allgemeinen etwas schwächer in Erscheinung. Auch die zweite Phase, d. h. die Überkompensierung, zeichnete sich etwas weniger deutlich ab;

Versuch 66.

Gesunde Taube erhält 0,02 g Tyramin durch intramuskuläre Injektion.

Zeit	Injektion ↓	15 Min.	45 Min.	75 Min.	3 St.	6 St.	24 St.	36 St.	48 St.
Temp.	41,7	40,8	40,7	40,6	40,9	40,9	40,8	41,0	41,2
Puls	172	162	160	162	166	170	162	168	170
Atmung	74	38	40	58	72	72	70	70	72

1) Die Phenyläthylamin- und Tyraminpräparate verdanke ich der Freundlichkeit der Herren Prof. Winterstein, Zürich, und Prof. Karrer, Zürich.

Versuch 70.

Reistaube erhält 0,02 g Tyramin durch intramuskuläre Injektion.

Zeit	Injektion ↓	30 Min.	60 Min.	3 St.	5 St.	24 St.	3 Tage	2. Injektion (0,015 mg) ↓	30 Min.	60 Min.	12 St.	36 St	48 St.	3 Tage
Temp.	37,4	36,2	35,1	34,9	37,1	36,7	38,6		37,6	37,4	39,0	38,8	39,7	40,5
Puls	148	138	134	130	134	132	148		140	138	136	140	138	138
Atmung	30	28	26	30	34	22	32		28	28	38	36	36	38

Versuche mit Tyramin an Beriberitauben hat seit der Durchführung unserer Versuche Lipschitz publiziert. In einer Anzahl von Fällen beobachtete er eine vorübergehende Besserung, die sich aber durch wiederholte Applikation nicht aufrecht erhalten ließ.

Wir selbst sahen dagegen einmal — wie bei Phenyläthylamin — die Auslösung von typischen Reizsymptomen. Wahrscheinlich ist der verschiedene Effekt, den Lipschitz[1]) und ich beobachteten, damit im Zusammenhang, daß seine Beobachtungen in eine spätere Phase der Giftwirkung fallen. Die Verschärfung des Avitaminosebildes, von der wir sprechen, bezieht sich auf die Frühphase der Wirkung von Tyramin und Phenyläthylamin, d. h. auf die ersten Minuten bis erste Stunde. Die Remissionen bei Lipschitz traten in dem der Injektion folgenden Tage in Erscheinung. Diese Tatsache ist insofern von Belang, als die Wirkung von Phenyläthylamin und Tyramin ausgesprochen zweiphasisch ist. Insbesondere bei höheren Dosen — und darin besteht ein weiterer Unterschied zwischen Lipschitz und uns — geht der stimulierenden Wirkung eine ausgesprochene depressorische Phase voran. Der Absturz der Atmung von 28 auf 5 bei Versuch 74 zeigt dies sehr drastisch. Unter Einschätzung dieser Tatsache werden sowohl die Beobachtungen von Lipschitz als auch die meinigen verständlich. Sie kommen sogar in Einklang insofern, als in beiden Fällen die Rückwirkung auf den Avitaminosezustand der Formel entspricht, daß durch Absenkung des Stoffwechsels der Zustand verschärft, durch Steigerung gebessert wird. Ein abschließendes Urteil soll aber dadurch nicht gefällt sein; die Befunde sind sowohl bei Lipschitz als auch bei mir zu wenig konstant und die Zahl der Versuche zu klein. Insbesondere wären die Untersuchungen im Sinne eines genaueren Verfolgens des respiratorischen Stoffwechsels auszudehnen.

1) W. Lipschitz, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 124, S. 194.

Thyreoglandol (Roche).

Es ist bemerkenswert, wie bei 6 Versuchen an 4 verschiedenen Tauben (Reistiere) zweimal die Temperatur sofort anstieg und noch nach 3 Tagen auf der Höhe blieb. Temperatur und Atmung gingen mit in die Höhe. Indessen ist dieses Verhalten für unser Versuchsziel nicht eindeutig, weil das Organextrakt vielleicht antineuritischen Faktor enthält. Dem widerspricht allerdings die Beobachtung, daß auf eine zweite Injektion hin ebenfalls Abfall von Temperatur, Puls und Atmung erfolgt.

Vereinzelte Versuche wurden noch angestellt mit Adrenalin, Chinin, Coffein, Natriumarseniat, Fluorescein und β-Tetrahydronaphtylamin. Die gemachten Beobachtungen ergaben aber nirgends Anhaltspunkte, welche eine weitere Untersuchung der einen oder anderen Substanz veranlassen könnten. In bezug auf Adrenalin sei nur erwähnt, daß wir wie Abderhalden einen Temperatursturz beobachteten. Die Atmungsfrequenz ging ebenfalls zurück, während die Pulsfrequenz für kurze Zeit in die Höhe schnellte. Als bemerkenswert ist im weitern zu erwähnen die Erscheinung eines Temperaturabfalles nach Injektion von β-T.; ob diese Reaktion bei Tauben bzw. bei Vögeln die Regel ist, müßte noch weiter verfolgt werden. Der Temperaturabfall bei einer Reistaube betrug 1,3° (von 40,0 auf 38,7), bei einer Gesundtaube 3,6° (von 42,8 auf 39,2) innerhalb 90 Minuten. In beiden Fällen waren 0,01 g β-T. intramuskulär injiziert worden.

Zusammenfassung.

Es wird der Plan begründet, Versuche mit Stoffwechselgiften mit der Avitaminoseforschung in Verbindung zu bringen. Das Gift spielt dabei die Rolle des Instrumentes, mit welchem in den Zellenchemismus eingegriffen wird, um durch Hemmungen Defiziterscheinungen zu reproduzieren.

In Fortsetzung früherer Versuche mit akuter Blausäurevergiftung werden hier Methode und Resultate von Versuchen mit chronischer Blausäurewirkung aufgeführt. Die Beobachtungen an den im Zustand der chronischen Blausäurevergiftung gehaltenen Tauben bestätigen die Erfahrung, daß die toxische Hemmung der Gewebeatmung dieselbe Kombination von Symptomen produziert, wie sie für den Zustand der Avitaminose charakteristisch ist. — Eine Beziehung zum Avitaminosezustand scheint die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Phenyläthylamin und durch Tyramin zu haben und zwar insofern, als sich in der depressorischen Phase der Giftwirkung eine Neigung zur Verschärfung des Krankheitsbildes zeigt, während später und bei

Anwendung kleiner Dosen (Lipschitz) eine Tendenz zur Besserung in Erscheinung tritt. Für eine klare Deutung ist eine Ausdehnung der Versuche noch nötig. Die Untersuchung mit anderen den Stoffwechsel beeinflussenden Giften (Chinin, Fluorescein, Coffein, Natriumarseniat, β-T). verliefen in bezug auf unser Arbeitsziel negativ. Auf Injektion von Phosphatgemisch erfolgt hingegen bei Avitaminosetauben eine unverkennbare Verschärfung des Krankheitsbildes. Die derart herbeigeführte Auslösung von Krampfanfällen steht in Analogie zur Wirkung einer künstlich gesetzten Aufregung einer Reistaube. Die gemeinschaftliche Seite liegt in einer vermehrten Belastung des oxydativen Chemismus der Zellen, wodurch eine bis dahin noch latent verbliebene Insuffizienz manifest wird.

XXX.

Die Opiumwirkung auf den Magen-Darmkanal des Huhnes.

Von

Tierarzt Dr. Karl Steinmetzer,

Assistent an der Tierärztlichen Hochschule in Wien.

(Mit 11 Abbildungen.)

(Eingegangen am 18. VII. 1924.)

Während über die Opiumwirkung beim Menschen und den Haussäugetieren eine ungeheure Literatur vorliegt, kenne ich über die Opiumwirkung bei Vögeln nur zwei Arbeiten. Die ältere stammt von Awtokratoff[1]). Danach soll Opium in Dosen von 3—5 g bei Hühnern Durchfall veranlassen. Die zweite Arbeit stammt von Poth[2]). Er fand die von Fröhner, Lehrbuch der Arzneimittellehre, angegebene therapeutische Gabe 0,1 g wirkungslos. Erst bedeutend höhere Dosen (2—8 g) sollen eine Wirkung zeigen, aber nicht Verstopfung, sondern Durchfall neben Schläfrigkeit und etwas Federnzupfen veranlassen.

Der Widerspruch dieser beiden Angaben zu der sonst beim Menschen und den Haussäugetieren beobachteten, verstopfenden Wirkung muß auffallen, um so mehr, als bisher aus den Kreisen der Tierärzte, die doch sicher Opium auch beim Geflügel verwenden, noch niemals Klagen über dessen Wirkungslosigkeit oder gar Durchfall erregenden Wirkung laut geworden sind. — Auf Veranlassung von Prof. Dr. G. Günther, Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule in Wien, bin ich daher dieser Frage näher getreten und habe eingehendere Versuche angestellt, über deren Ergebnisse nunmehr berichtet werden soll.

---

1) Zur Frage über die Wirkung einiger Alkaloide des Opiums und des Atropins bei den Vögeln. Kasan 1900.

2) Versuche über die Wirkung des Opiums und einiger Opiumalkaloide auf Hausgeflügel. Dresden 1912.

Poth kommt zu seinen Ergebnissen auf die Weise, daß er gesunden Hühnern Opium in steigenden Dosen per os verabreichte, die Tiere in einen Käfig sperrte und von Stunde zu Stunde klinisch untersuchte. Demgegenüber habe ich auf Veranlassung von Prof. Günther die Frage mit Hilfe des Röntgenapparates bearbeitet; bietet doch die Röntgendurchleuchtung den ungemein wichtigen Vorteil, daß man sehen kann, wie lange ein durch ein Kontrastmittel sichtbar gemachtes Futter in diesem oder jenem Abschnitte des Magen-Darmkanals verweilt, sei es normalerweise oder nach medikamentöser Beeinflussung. Es kann damit zugleich der Ort, wo die Opiumwirkung zum Ausdruck kommt, festgestellt werden. Magnus[1]) hat beispielgebend Versuche bei Hunden und Katzen mit Hilfe dieser Methode angestellt.

Es handelte sich also zunächst darum, die normale Verweildauer des Futters in den einzelnen Abschnitten des Magen-Darmkanales beim Huhn festzustellen. Ausführlich wird über diese Versuche in einer physiologischen Zeitschrift berichtet. An dieser Stelle soll nur das für die späteren Versuche mit Opium Bezughabende hervorgehoben werden.

Es wurden 4 Versuchsreihen mit etwa 70 Durchleuchtungen an zwei verschiedenen Tieren (Hahn und Henne) vorgenommen, um die normalen zeitlichen Verhältnisse festzustellen. Als Kontrastmittel wurde Beriumsulfat (Merck) verwendet, das von den Tieren gut vertragen wurde. Da die Verweildauer des Futters im Magen-Darmkanal von dessen Menge abhängig ist, wurde für jeden Versuch eine gleich große Menge genommen; und zwar 2,5 g Mehl wurden mit 2,5 g Bariumsulfat vermengt, durch Hinzusetzen einiger Tropfen Wasser ein dicker Teig und schließlich 10 ungefähr gleich große Pillen daraus gemacht. Die Tiere mußten vor dem Versuche 24 Stunden hungern und wurden in einen Käfig gesperrt. Zu den Durchleuchtungen stand die Röntgeneinrichtung des Physiologischen Instituts unserer Hochschule zur Verfügung, bei der die Röntgenlampe nach allen Seiten hin beweglich unterhalb einer aus Segelleinen bestehenden Tischvorrichtung angebracht ist, auf welche das Huhn einfach gelegt und von einem Gehilfen an Flügeln und Füßen in linker Seitenlage, die Füße dem Beobachter zugekehrt, gehalten wurde. Nach Eingabe des Kontrastmittels (10 Pillen) wurden die Tiere erst alle 5 Minuten, dann alle Viertelstunden und schließlich alle Stunden durchleuchtet.

Aus den 4 Versuchsreihen wurden folgende Resultate (Mittelwerte) gefunden:

---

1) Pflügers Archiv 1908, Bd. 122.

	Erstes Auftreten des Kontrastmittels nach dessen Eingabe nach	Leerwerden nach
Kropf	fast augenblicklich	2 Stunden
Muskelmagen .	1/2—1 Minute	2 1/4 »
Dünndarm . .	15 Minuten	3 »
Dickdarm . .	2 Stunden	4 »

Der Drüsenmagen wurde immer leer gefunden. Nur dann, wenn man nach Eingabe einer Pille ihr Schicksal direkt unter dem Fluoreszensschirme verfolgte, konnte man sehen, daß die Pille auf der raschen Wanderung durch den Schlund zum Muskelmagen im Drüsenmagen eine kurze Rast machte, die nie länger als 1 Minute dauerte.

Gestützt auf diese gefundenen, normalen zeitlichen Werte konnte endlich dem Studium der Opiumwirkung näher getreten werden.

Versuchsreihe vom 10. IV. 1924.

$11^h 15'$. Einem Italienerhahn, 2000 g Gewicht, wird nach 24stündigem Hungern 0,1 g Opium als Pille mit Mehl eingegeben.

$12^h 00'$. Das Kontrastmittel (10 Pillen wie oben beschrieben) wird verabreicht, und das Schicksal jeder Pille unter dem Schirme beobachtet. Pille 1—9 fiel in den Kropf, Pille 10 ging an ihm vorüber und machte etwa 1,5—2 cm vor dem Muskelmagenschatten Halt. Dieser (sonst ohne Opium rund erscheinende) Schatten hat eine fast dreieckige Gestalt mit abgerundeten Ecken angenommen und zeigt keine Bewegungen (Abb. 1).

Abb. 1.

Die nun alle 5 Minuten, dann alle 10 Minuten, später alle Viertelstunden und endlich alle halbe Stunden vorgenommenen Durchleuchtungen fördern die sehr erstaunliche Tatsache zutage, daß das Bild von $12^h 00'$ unverändert bleibt, das heißt, sowohl die eine Pille im Drüsenmagen, als auch die übrigen 9 Pillen im Kropfe bleiben liegen und der Muskelmagen bleibt bewegungslos. — Erst $5^h 00'$, also nach mehr als 5 Stunden tritt die Pille aus dem Drüsenmagen in den Muskelmagen ein.

Versuchsreihe vom 15. IV. 1924.

$10^h 00'$ bekommt dasselbe Versuchstier 0,1 g Opium.

$10^h 45'$ erhält es das Kontrastmittel (10 Pillen). 3 Pillen gingen am Kropfe vorüber, die übrigen fielen in ihn hinein. Die vorübergegangenen

3 Pillen bleiben etwa 1,5 cm vor dem Muskelmagenschatten liegen, der wieder die fast dreieckige Gestalt zeigt (Abb. 2).

Abb. 2.

Abb. 3.

Die alle halbe Stunden vorgenommenen Durchleuchtungen zeigen, daß die 3 Pillen vor dem Muskelmagenschatten liegen bleiben, anfangs voneinander getrennt, später zu einer Masse zusammengedrängt (Abb. 3).

Um $4^h\ 00'$ erst, also nach $5^1/_2$ Stunden ist der Schatten in den Muskelmagenschatten eingetreten, während im Kropfe die übrigen Pillen zu sehen sind und der Darm vollkommen leer ist.

In beiden Versuchsreihen fällt zunächst das Liegenbleiben der Pillen vor dem Muskelmagenschatten auf. Anatomisch ist uns bekannt, daß vor dem Muskelmagen des Huhnes der Drüsenmagen liegt, durch ein eingeschnürtes Stück, die »intermediäre Zone«, etwa 1,5 cm lang, von ihm getrennt. Die beiden Versuchsreihen zeigen also, daß Opium schon in der Gabe von 0,1 g per os eine starke Wirkung entfaltet; denn statt einem normalen Verweilen von etwa 1 Minute des Kontrastmittels im Drüsenmagen, bleibt dieses mindestens 5 Stunden lang dort liegen, während welcher Zeit die »intermediäre Zone« krampfhaft geschlossen zu sein und das Hindernis zu bilden scheint. Nun wissen wir aus der vergleichenden Anatomie, daß die beiden Mägen des Geflügels als Differenzierungsprodukte eines einheitlichen Magens aufzufassen sind, daß somit der Drüsenmagen dem Fundusteil und der Muskelmagen dem Pylorusteil entspricht. Darf weiter angenommen werden, daß die intermediäre Zone dem »Sphincter antri pylori« homolog ist, so steht unser Ergebnis ganz im Einklange mit den von Magnus an Hunden und Katzen erbrachten Resultaten.

Aus den beiden Versuchsreihen geht noch weiter hervor, daß auch eine Opiumwirkung auf den Kropf und den Muskelmagen stattfindet; und zwar werden beide auf die Dauer der Opiumwirkung ruhig gestellt, während der Muskelmagen die beschriebene, eigentümlich-dreieckige Gestalt annimmt.

Versuchsreihe vom 9. V. 1924

zeigt eine andere Anordnung.

Um $7^h\,45'$ wird dem etwa 2000 g schweren Huhne 0,1 g Opium und zu gleicher Zeit das Kontrastmittel (10 Pillen) eingeben. 5 Pillen davon sind in den Kropf gefallen, die übrigen 5 gingen an ihm vorüber, verhielten sich im Drüsenmagen nicht länger als eine Minute und traten in den Muskelmagen ein.

Um $8^h\,00'$ erfolgt der erste Übertritt des Kontrastmittels in den Dünndarm. Im Kropfe sind noch 5 Pillen.

$8^h\,15'$. Abb. 4. Kropf: Noch 5 Pillen.

Muskelmagen: Schwarz, Bewegungen.

Dünndarm: Mehrere Schlingen gefüllt.

Abb. 4.

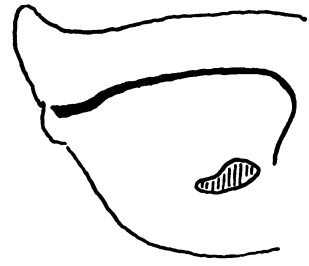


Abb. 5.

$9^h\,15'$. Abb. 5. Kropf: 5 Pillen.

Muskelmagen: Leer, keine Bewegungen, dreieckige Gestalt.

Darm: Grimmdarm, Kloake und die letzten Partien des Dünndarmes gefüllt.

$10^h\,15'$. Abb. 6. Kropf: Enthält nur noch 4 Pillen.

Muskelmagen: Leer, keine Bewegungen, dreieckige Gestalt. Aber vor ihm, im Drüsenmagen, liegt eine Pille.

Darm: Kloake und Grimmdarm gefüllt, Dünndarm leer.

Abb. 6.

Abb. 7.

$11^h\,15'$. Abb. 7. Kropf: Gefüllt, die Pillen zu einem Schatten zusammengedrängt.

Muskelmagen und Drüsenmagen: Wie vorher.
Darm: Vereinzelte Schatten im Dickdarm.
12^h 30′. Kropf und Mägen: Wie vorher.
Darm: Leer.
1^h 30′. Unverändert.
4^h 00′. Abb. 8. Kropf: Leer.
Mägen: Die Pille aus dem Drüsenmagen ist verschwunden, ebenso ist der Muskelmagen leer und hat jetzt eine runde Gestalt.
Darm: Stellenweise Schatten im Dünndarm und Grimmdarm.
5^h 00′. Kropf und Mägen: Leer.
Darm: Nur ein kleiner Schatten im Grimmdarm.
6^h 00′. Alles leer.

Abb. 8.

Diese Versuchsreihe zeigt viel Neues.

1. Die Opiumwirkung tritt erst nach etwa $^1/_2$ Stunde ein; denn die am Kropfe vorübergegangenen 5 Pillen des Kontrastmittels passieren ungehindert die Mägen und den Darm.

2. Das Opium hat keinen verlangsamenden Einfluß auf die Darmbewegungen; denn die nach $^1/_2$ Stunde an Kropf und Muskelmagen sichtbar werdende Opiumwirkung (Ruhigstellung!) bleibt ganz allein auf diese Teile beschränkt, während die Beförderung des Breies im Darme wie gewöhnlich, sogar etwas schneller vonstatten geht.

Es fällt auf, daß um 10^h 15′ trotz der Opiumwirkung, eine Pille den Kropf verläßt, die dann stundenlang vor der intermediären Zone liegen bleiben muß. Es ist das der einzige Fall, der im Laufe dieser Versuche beobachtet wurde, daß eine Pille während der Opiumwirkung den Kropf verließ. Vielleicht darf man daraus den Schluß ziehen, daß die Opiumwirkung auf den Kropf etwas schwächer ist als auf die intermediäre Zone.

Nach diesen Feststellungen bleibt nur noch übrig, zu zeigen, wie sich der Magendarmkanal zu einer Opiumdosis verhält, die von Awtokratoff (3—5 g) und Poth (2—8 g) durchfallerregend bezeichnet wurde.

Versuchsreihe vom 13. V. 1924.

Aus einem größeren Bestande stand eine Henne, 1300 g schwer, mit einem stinkenden Durchfalle zur Verfügung.

9^h 00′. Die Henne bekommt 3,0 g Opium per os.

10^h 00′. Das Kontrastmittel (10 Pillen) wird unterm Schirm eingegeben. 5 Pillen davon sind in den Kropf gefallen, die übrigen 5 gelangten bis vor die intermediäre Zone in den Drüsenmagen, wo sie liegen

blieben. Der Muskelmagen ist bewegungslos und zeigt die dreieckige Form (Abb. 9).

Abb. 9.

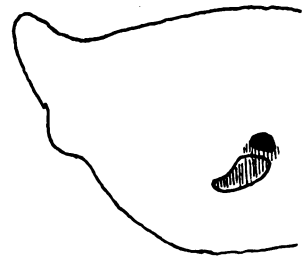


Abb. 10.

11^h 00′. Abb. 10. Kropf: 5 Pillen.

Drüsenmagen: Die 5 Pillen haben sich zu einem Schatten zusammengeballt.

Muskelmagen: Leer, keine Bewegungen.

12^h 00′. Unverändert.

1^h 00′. Unverändert.

2^h 00′. Unverändert.

Die Durchleuchtungen von 3^h 00′ und 4^h 00′ geben verschwommene Bilder. Der Schatten im Drüsenmagen verschmilzt mit dem des Muskelmagen, wobei aber dieser bewegungslos zu sein scheint.

Abb. 11.

5^h 00′. Abb. 11. Man sieht in der Bauchhöhle nur einen Schatten, den des Muskelmagens, zum Teil vollkommen schwarz, aber ohne Bewegungen. — Im Kropfe liegen noch die Pillen; der Darm ist leer.

6^h 00′. Unverändert.

7^h 00′. Unverändert.

8^h 00′. Unverändert.

Nächsten Tags um 8^h 00′ vormittag ist alles leer. Das Tier hatte nur noch am Anfange der Versuchsreihe 2 Entleerungen, dann keine. Auch nach Abbruch des Versuches trat kein Durchfall mehr ein. — Diese Versuchsreihe zeigt uns, daß selbst nach großen Opiumgaben (3,0 g) die oben gesehene Wirkung prompt eintritt.

Im ganzen etwa 150 vorgenommene Durchleuchtungen ergeben — kurz zusammengefaßt — folgende Resultate:

Opium wirkt auf den Magen-Darmkanal des Huhnes in typischer Weise ein, die darin besteht, daß

1. der Kropf und der Muskelmagen ruhig gestellt werden,

2. die intermediäre Zone (Übergang vom Drüsenmagen zum Muskelmagen) dauernd krampfhaft geschlossen gehalten wird,

3. der Darm selbst aber keine Hemmung erfährt.

Am Ende dieser Ausführungen sei mir gestattet, den beiden Professoren unserer Hochschule, Prof. Dr. G. Günther und Prof. Dr. C. Schwarz meinen verbindlichsten Dank abzustatten für die Anregung zu dieser Arbeit und für das werktätige Interesse, womit sie mich im Laufe meiner Untersuchungen unterstützt haben.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

3 5558 002 416 119

v.103,1924. 13229

Archiv für experimentelle

pathologie und pharmakologie

DATE

Oct 4'30

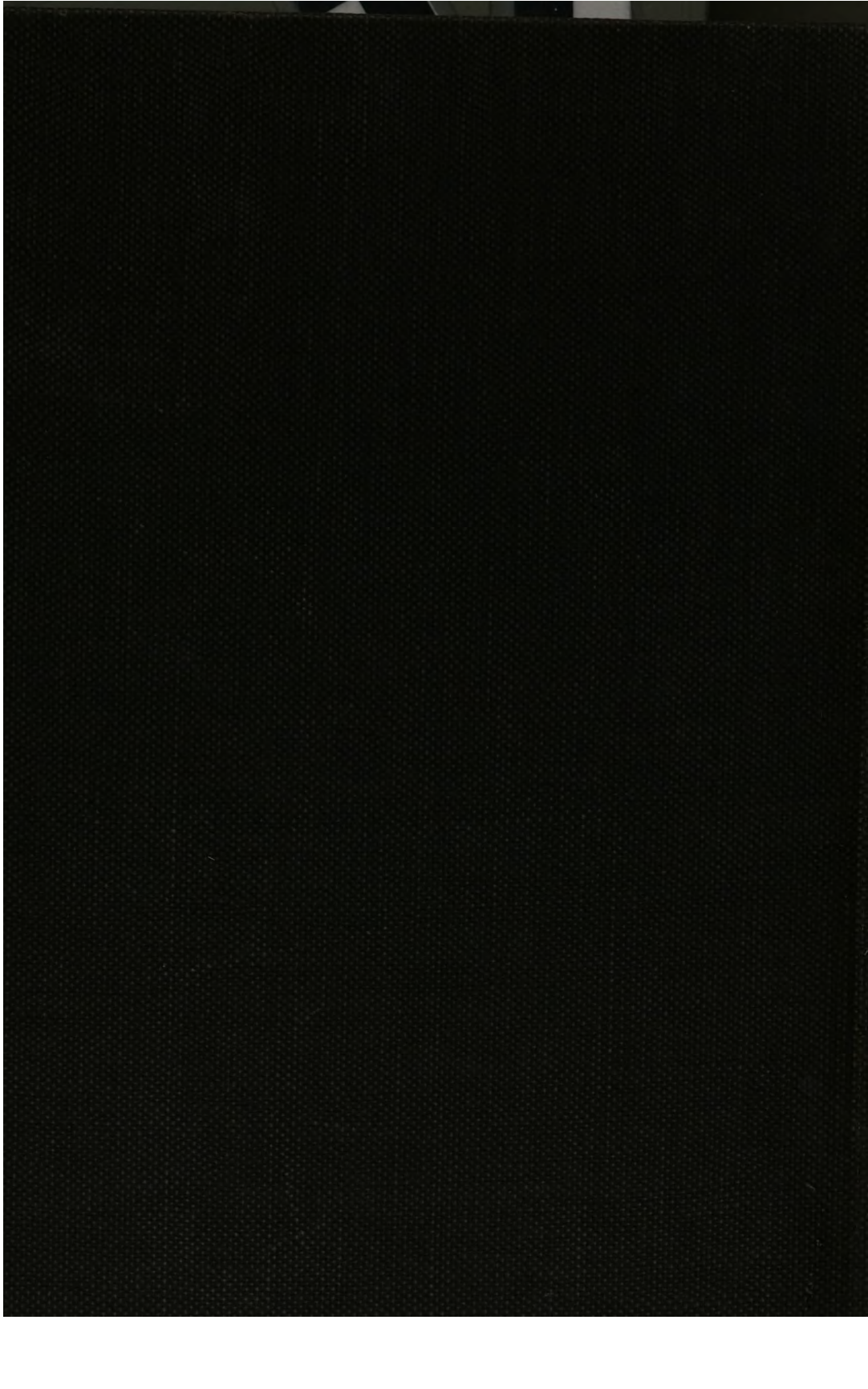
Feb17'33

Feb 20'33

Feb 21'33

CALL NO. V.103
1924.

ACCESSION NO. 13229

THE ARCHIBALD CHURCH LIBRARY

NORTHWESTERN UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL
CHICAGO -:- ILLINOIS